

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-152462

(43)公開日 平成10年(1998)6月9日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

C 07 C 237/42

A 61 K 31/165

31/17

31/27

31/275

識別記号

ADU

F I

C 07 C 237/42

A 61 K 31/165

31/17

31/27

31/275

審査請求 未請求 請求項の数32 O.L (全 79 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平9-260277

(22)出願日

平成9年(1997)9月25日

(31)優先権主張番号 特願平8-258863

(32)優先日 平8(1996)9月30日

(33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000003126

三井東圧化学株式会社

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

(72)発明者 鈴木 常司

千葉県茂原市東郷1144番地 三井東圧化学  
株式会社内

(72)発明者 安藤 知行

千葉県茂原市東郷1144番地 三井東圧化学  
株式会社内

(72)発明者 土屋 克敏

千葉県茂原市東郷1144番地 三井東圧化学  
株式会社内

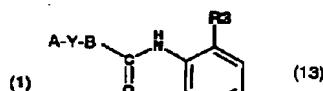
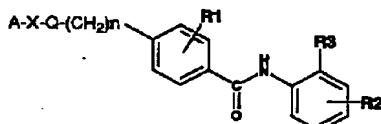
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 分化誘導剤

(57)【要約】

【課題】 分化誘導作用を有する新規ベンズアミド誘導体および新規アリニド誘導体を提供すること。

【解決手段】 式(1)で示される新規ベンズアミド誘導体および式(13)で表される新規アリニド誘導体。

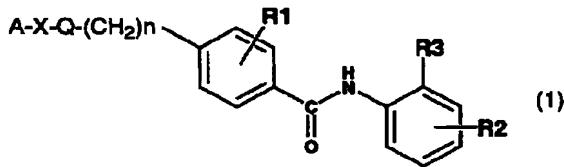


【効果】 式(1)で示される本発明の新規ベンズアミド誘導体および式(13)で表される新規アリニド誘導体は分化誘導作用を有するため、悪性腫瘍、自己免疫疾

患、皮膚病、寄生虫感染症の治療・改善剤として有用である。特に、制癌剤として効果が高く、造血器腫瘍、固形癌に有効である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】 式 (1) [化 1]



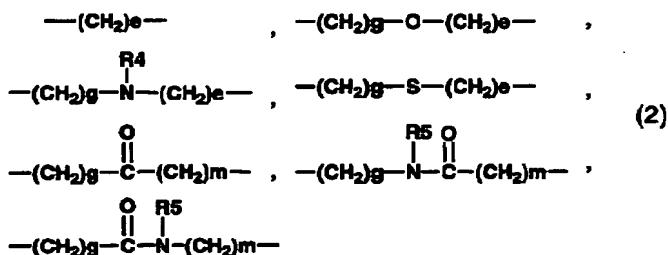
[式中、Aは置換されていてもよいフェニル基または複素環（置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のペーフルオ

## 【化 1】

ロアルキル基、炭素数1～4のペーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基、炭素数1～4のアルコキシカルボニル基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を1～4個有する）を表す。Xは直接結合または式

## (2) [化 2]

## 【化 2】



{式中、eは1～4の整数を表す。gおよびmはそれれ独立して0～4の整数を表す。R 4は水素原子、置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基または式

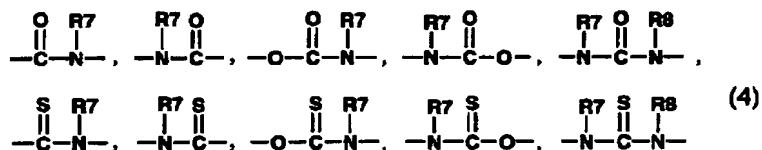
## (3) [化 3]

## 【化 3】



(式中、R 6は置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のペーフルオロアルキル基、フェニル基または複素環を表す)で表されるアシル基を表す。R 5は水素原子または置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を表す]で示される構造のいずれかを表す。nは0～4の整数を表す。但しXが直接結合の場合は、nは0とはならない。Qは式(4) [化 4]

## 【化 4】



(式中、R 7およびR 8はそれぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を表す)で示される構造のいずれかを表す。R 1およびR 2はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のペーフルオロアル

キル基、炭素数1～4のペーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基を表す。R 3は水酸基またはアミノ基を表す。]で表されるベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項 2】 nが1～4の整数である請求項1記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

## 【請求項 3】 Qが式(5) [化 5]

## 【化 5】



(式中、R 7 および R 8 は前記と同義。) で示される構造のいずれかである請求項 2 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項 4】 Aが置換されていてもよいヘテロ環である請求項 3 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項 5】 Aが置換されていてもよいピリジル基である請求項 4 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項 6】 Xが直接結合である請求項 4 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項 7】 R 1 および R 2 が水素原子である請求項 6 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項 8】 R 3 がアミノ基である請求項 7 記載のベ

ンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項 9】 Xが式 (6) [化 6]

【化 6】

### —(CH<sub>2</sub>)e— (6)

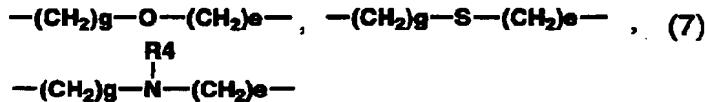
(式中、e は前記と同義。) で示される構造である請求項 5 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項 10】 n が 1 で、R 1 および R 2 が水素原子である請求項 9 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項 11】 R 3 がアミノ基である請求項 10 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項 12】 Xが式 (7) [化 7]

【化 7】



(式中、e、g および R 4 は前記と同義。) で示される構造のいずれかである請求項 5 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

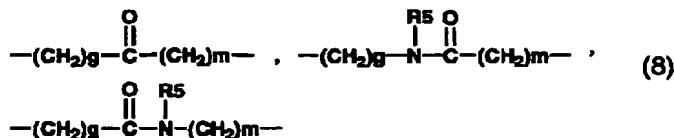
【請求項 13】 n が 1 で、R 1 および R 2 が水素原子である請求項 12 記載のベンズアミド誘導体および薬学

的に許容される塩。

【請求項 14】 R 3 がアミノ基である請求項 13 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項 15】 Xが式 (8) [化 8]

【化 8】



(式中、g、m および R 5 は前記と同義。) で示される構造のいずれかである請求項 5 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項 16】 n が 1 で、R 1 および R 2 が水素原子である請求項 15 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項 17】 R 3 がアミノ基である請求項 16 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項 18】 n が 0 である請求項 1 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項 19】 Qが式 (5) で示される構造のいずれかである請求項 18 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項 20】 Aが置換されていてもよいヘテロ環である請求項 19 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

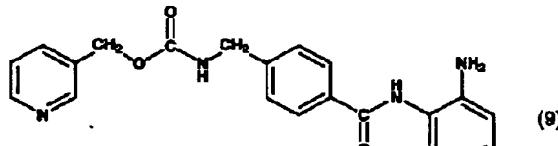
【請求項 21】 Aが置換されていてもよいピリジル基である請求項 20 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項 22】 R 1 および R 2 が水素原子である請求項 21 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項 23】 R 3 がアミノ基である請求項 22 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項 24】 式 (9) [化 9]

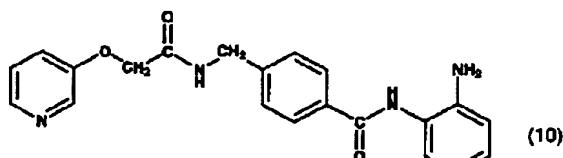
【化 9】



【請求項 25】 式 (10) [化 10]

【化 10】

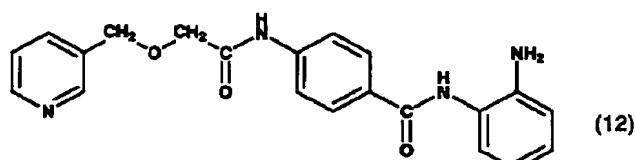
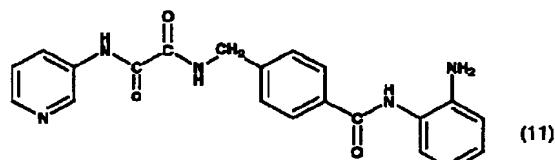
で示される請求項 1 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。



で示される請求項1記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項26】 式(11) [化11]

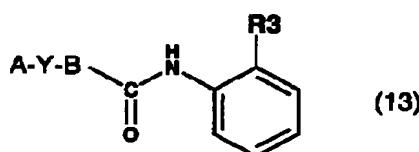
【化11】



で示される請求項1記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項28】 式(13) [化13]

【化13】



[式中、AおよびBは置換されていてもよいフェニル基または複素環（置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシリル基、炭素数1～4のアシリルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基、炭素数1～4のアルコキシカルボニル基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を1～4個有する）を表す。Yは-CO-、-CS-、-SO-および-SO<sub>2</sub>-のいずれかを構造中に有し、AとBを連結する鎖状、環状またはそれらの組み合わされた構造を表す。R3は水酸基またはアミノ基を表す。]において、B環の重心(W1)、A環の重心(W2)、Y中の水素結合受容体となる酸素原子または硫黄原子(W3)のなす距離が、それぞれW1～W2=6.0～11.0Å、W1～W3=3.0～8.

で示される請求項1記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項27】 式(12) [化12]

【化12】

0Å、W2～W3=3.0～8.0Åとなる立体配置をとることが可能なアリド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項29】 Aが置換されていてもよい複素環、R3がアミノ基、Yが-CO-を構造中に有するAとBを連結する鎖状、環状またはそれらの組み合わされた構造である請求項28記載のアリド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項30】 Bが置換されてもよいフェニル基、W1～W2=7.0～9.5Å、W1～W3=3.0～5.0Å、W2～W3=5.0～8.0Åである請求項29記載のアリド誘導体および薬学的に許容される塩。

【請求項31】 請求項1～30いずれかに記載の化合物のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する制癌剤。

【請求項32】 請求項1～30いずれかに記載の化合物のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する医薬品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は分化誘導剤に関する。さらに詳しくは、新規ベンズアミド誘導体または新規アリド誘導体の分化誘導作用に基づく制癌剤およびその他の医薬品への利用に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 現在、癌は死亡原因の中で心疾患、脳血管疾患を抜いて最大の原因となっており、これまで多く

の研究が多額の費用と時間をかけて行われてきた。しかし、外科的手術、放射線療法、温熱療法など多岐にわたる治療法の研究にも拘らず癌は克服されていない。その中で化学療法は癌治療の大きな柱の一つであるが、今日に至っても十分満足のゆく薬剤は見いだされておらず、毒性が低く治療効果の高い制癌剤が待ち望まれている。これまでの多くの制癌剤は細胞、主にDNAに作用し細胞毒性を発現することで癌細胞に傷害を与え、制癌効果を発揮している。しかし、癌細胞と正常細胞との選択性が十分でないため、正常細胞において発現する副作用が治療の限界となっている。

【0003】ところが制癌剤の中でも分化誘導剤は直接の殺細胞ではなく、癌細胞に分化を促し癌細胞の無限増殖を抑えることを目的としている。そのため癌の退縮においては直接細胞を殺す種類の制癌剤には及ばないが、低い毒性と異なる選択性が期待できる。実際、分化誘導剤であるレチノイン酸が治療に用いられ急性前骨髓性白血病で高い効果を示すことはよく知られている〔Huangら; Blood, 72, 567-572(1988), Castaignら; Blood, 76, 1704-1709, (1990), Warrellら; New Engl. J. Med. 324, 1385-1393(1991)など〕。また、ビタミンD誘導体が分化誘導作用を示すことから制癌剤への応用も多く研究されている〔Olssonら; Cancer Res. 43, 5862-5867(1983)他〕。

【0004】これらの研究を受けて、分化誘導剤である

ビタミンD誘導体（特開平6-179622号公報）、イソプレン誘導体（特開平6-192073号公報）、トコフェロール（特開平6-256181号公報）、キノン誘導体（特開平6-305955号公報）、非環状ポリイソプレノイド（特開平6-316520号公報）、安息香酸誘導体（特開平7-206765号公報）、糖脂質（特開平7-258100号公報）等の制癌剤への応用が報告されている。しかしながら、これらの研究によっても癌治療上十分なレベルに達した薬剤はなく、各種の癌に対し有効で安全性の高い薬剤が強く望まれている。

#### 【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、分化誘導作用を有し、悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚病、寄生虫感染症の治療・改善薬などの医薬品として有用な化合物を提供することにある。

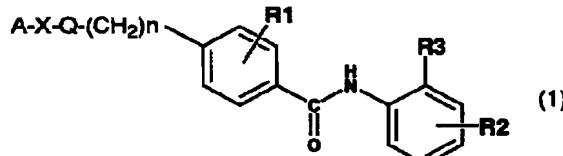
#### 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者は上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、分化誘導作用を有する新規ベンズアミド誘導体および新規アリニド誘導体が抗腫瘍効果を示すことを見いだし、本発明を完成させた。すなわち本発明は、

〔1〕 式(1) [化14]

【0007】

【化14】

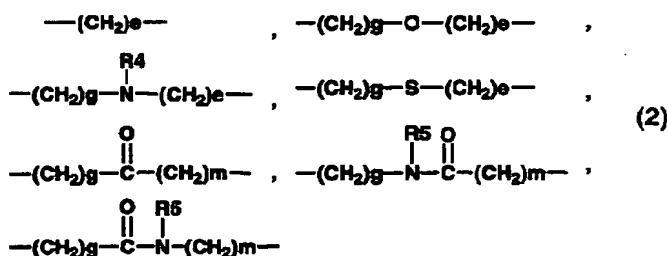


〔式中、Aは置換されていてよいフェニル基または炭素環（置換基として、ハログン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のペーフルオ

ロアルキル基、炭素数1～4のペーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基、炭素数1～4のアルコキシカルボニル基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を1～4個有する）を表す。Xは直接結合または式(2) [化15]〕

【0008】

【化15】



〔式中、eは1～4の整数を表す。gおよびmはそれぞれ独立して0～4の整数を表す。R4は水素原子、置換されていてよい炭素数1～4のアルキル基または式

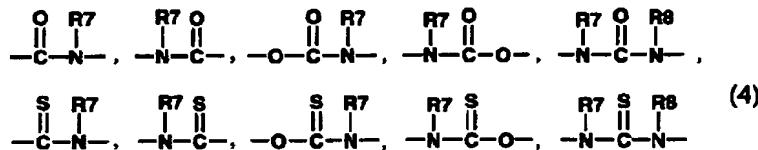
(3) [化16]〕

【0009】

【化16】

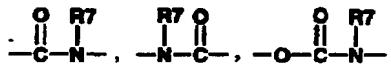


(式中、R<sub>6</sub>は置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、フェニル基または複素環を表す)で表されるアシル基を表



(式中、R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>はそれぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を表す)で示される構造のいずれかを表す。

【0011】R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はそれぞれ独立して、水素原子、ハログン原子、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のパーフル



(式中、R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>は前記と同義。)で示される構造のいずれかである【2】記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

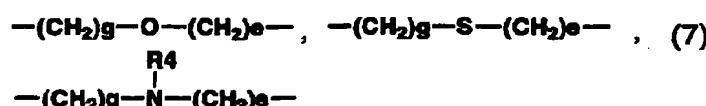
【0015】【4】Aが置換されていてもよいヘテロ環である【3】記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

【0016】【5】Aが置換されていてもよいピリジル基である【4】記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

【0017】【6】Xが直接結合である【4】記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

【0018】【7】R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が水素原子である【6】記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

【0019】【8】R<sub>3</sub>がアミノ基である【7】記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

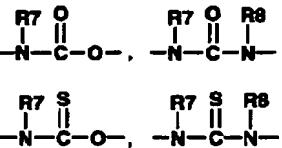


(式中、e、gおよびR<sub>4</sub>は前記と同義。)示される構造のいずれかである【5】記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

す。R<sub>5</sub>は水素原子または置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を表す)で示される構造のいずれかを表す。nは0～4の整数を表す。但しXが直接結合の場合は、nは0とはならない。Qは式(4)【化17】

【0010】

【化17】



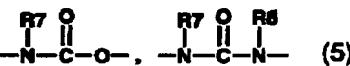
オロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基を表す。R<sub>3</sub>は水酸基またはアミノ基を表す。】で表されるベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

【0012】【2】nが1～4の整数である【1】記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

【0013】【3】Qが式(5)【化18】

【0014】

【化18】



【0020】【9】Xが式(6)【化19】

【0021】

【化19】



(式中、eは前記と同義。)で示される構造である

【5】記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

【0022】【10】nが1で、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が水素原子である【9】記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

【0023】【11】R<sub>3</sub>がアミノ基である【10】記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

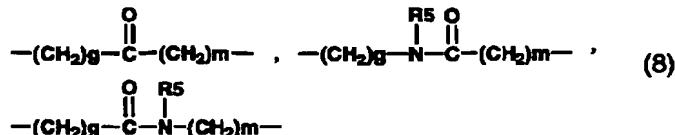
【0024】【12】Xが式(7)【化20】

【0025】

【化20】

【0026】【13】nが1で、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が水素原子である【12】記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

【0027】 [14] R<sub>3</sub>がアミノ基である [13] 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、



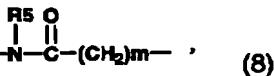
【0030】 [16] nが1で、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が水素原子である [15] 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

【0031】 [17] R<sub>3</sub>がアミノ基である [16] 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

【0032】 [18] nが0である [1] 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

【0033】 [19] Qが式(5)で示される構造のいずれかである [18] 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

【0028】 [15] Xが式(8) [化21]  
【0029】  
【化21】



【0034】 [20] Aが置換されていてもよいヘテロ環である [19] 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

【0035】 [21] Aが置換されていてもよいピリジル基である [20] 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

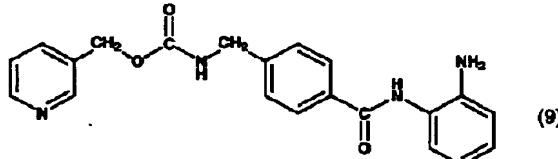
【0036】 [22] R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が水素原子である [21] 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

【0037】 [23] R<sub>3</sub>がアミノ基である [22] 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

【0038】 [24] 式(9) [化22]

【0039】

【化22】

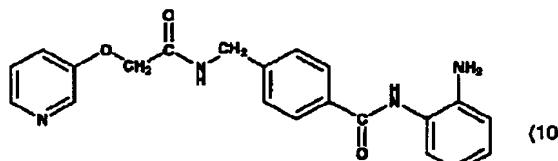


【0041】

【化23】

で示される [1] 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

【0040】 [25] 式(10) [化23]



で示される [1] 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

【0042】 [26] 式(11) [化24]

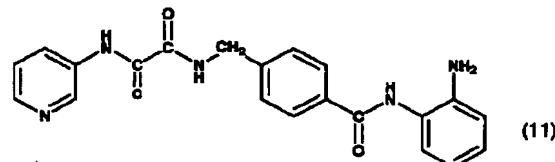
【0043】

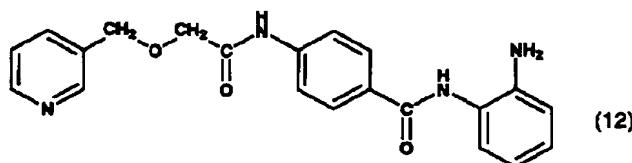
【化24】

【0044】 [27] 式(12) [化25]

【0045】

【化25】



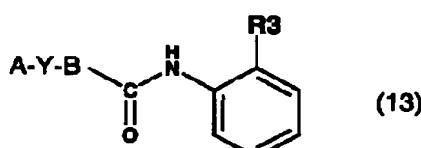


で示される〔1〕記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

【0046】〔28〕 式(13) [化26]

【0047】

【化26】



〔式中、AおよびBは置換されていてもよいフェニル基または複素環（置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基、炭素数1～4のアルコキシカルボニル基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を1～4個有する）を表す。〕

【0048】Yは $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ のいずれかを構造中に有し、AとBを連結する鎖状、環状またはそれらの組み合わされた構造を表す。R3は水酸基またはアミノ基を表す。〕において、B環の重心(W1)、A環の重心(W2)、Y中の水素結合受容体となる酸素原子または硫黄原子(W3)のなす距離が、それぞれW1～W2=6.0～11.0 Å、W1～W3=3.0～8.0 Å、W2～W3=3.0～8.0 Åとなる立体配置をとることが可能なアニリド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

【0049】〔29〕 Aが置換されていてもよい複素環、R3がアミノ基、Yが $-CO-$ を構造中に有するAとBを連結する鎖状、環状またはそれらの組み合わされた構造である〔28〕記載のアニリド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

【0050】〔30〕 Bが置換されてもよいフェニル基、W1～W2=7.0～9.5 Å、W1～W3=3.0～5.0 Å、W2～W3=5.0～8.0 Åである

〔29〕記載のアニリド誘導体および薬学的に許容される塩であり、また、

【0051】〔31〕 〔1〕～〔30〕いずれかに記載の化合物のうち、少なくとも1つを有効成分として含

有する制癌剤であり、また、

【0052】〔32〕 〔1〕～〔30〕いずれかに記載の化合物のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する医薬品である。

【0053】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。本発明でいう炭素数1～4とは、単位置換基あたりの炭素数を表す。すなわち、例えばジアルキル置換の場合は、炭素数2～8を意味する。

【0054】式(1)および式(13)で示される化合物における複素環とは、窒素原子または酸素原子または硫黄原子を1～4個を含む5員環または6員環からなる単環式複素環または2環式縮合複素環で、例えば単環式複素環としてはピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、フラン、ピロール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、キヌクリジン、テトラヒドロフラン、モルホリン、チオモルホリンなどを、2環式縮合複素環としてはキノリン、イソキノリン、ナフチリジン、フロピリジン、チエノピリジン、ピロロピリジン、オキサゾロピリジン、イミダゾロピリジン、チアゾロピリジンなどの縮合ピリジン環、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズイミダゾールなどを挙げることができる。

【0055】ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができる。炭素数1～4のアルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などを挙げることができる。

【0056】炭素数1～4のアルコキシ基とは、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、アリルオキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基などを挙げることができる。炭素数1～4のアミノアルキル基とは、例えばアミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノプロピル基などを挙げることができる。

【0057】炭素数1～4のアルキルアミノ基とは、例えばN-メチルアミノ基、N,N-ジメチルアミノ基、N,N-ジエチルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N,N-ジイソプロピルアミノ基などを挙げることができる。炭素数1～4のアシル基とは、例えばアセチル基、プロパンオイル基、ブタノイル基を挙げることができる。

【0058】炭素数1～4のアシルアミノ基とは、例えばアセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基などを挙げることができる。炭素数1～4のアルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、ブロピルチオ基などを挙げることができる。

【0059】炭素数1～4のパーフルオロアルキル基とは、例えばトリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基などを挙げることができる。炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基とは、例えばトリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基などを挙げができる。

【0060】炭素数1～4のアルコキカルボニル基とは、例えばメトキカルボニル基、エトキカルボニル基などを挙げができる。置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、n-ブロピル基、イソブロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などやこれに置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を1～4個有するものを挙げることができる。

【0061】式(13)で表される化合物において、高い分化誘導活性を示すために重要な要素は、後述するように(a)環A、環Bと水素結合受容体としての酸素原子あるいは硫黄原子の存在、(b)それらの立体的構造配置によって規定される距離である。よって、Yはその構造中に水素結合受容体を持ち、環Aと環Bの立体的配置を必要な位置に規定する構造であれば特に限定されない。すなわち、Yの-CO-, -CS-, -SO-または-SO<sub>2</sub>-のいずれかを構造中に有し、AおよびBを連結する鎖状または環状あるいはそれらの組み合わされた構造とは、(a)炭素原子やヘテロ原子などで構成された、直鎖状あるいは分枝した鎖状の構造中に-CO-, -CS-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-を含むAとBを連結する構造、(b)環状構造中に-CO-, -CS-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-を持つAとBを連結する構造、(c)環状構造と鎖状の構造が組み合さり1つの構造となり、その構造中に-CO-, -CS-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-を含むAとBを連結する構造のいずれかを意味する。

【0062】環状構造の基本構造として、4から7員環の炭素原子あるいはヘテロ原子を含む環構造、あるいはそれらの縮合環が挙げられる。シクロブタン環、シクロペタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、オキセタン環、オキソラン環、オキサン環、オキセパン環、ピロリジン環、イミダゾリジン環、ピラゾリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、インドリン環、インンドリン環、チオラン環、チアゾリジン環、オキサゾリジン環などが挙げられ、その構造中に不飽和結合、水素結合受容体や置換基を持つことができる。

【0063】式(13)で表される化合物のコンフォメーションの自由度を考慮した解析を行うことにより、高い分化誘導活性を示す化合物において、疎水性相互作用や水素結合などの生体-薬物相互作用に関与すると考えられる原子団が特定の空間配置をとることを見いたしました。

【0064】具体的には、高活性化合物の3次元構造を、分子モデリングソフトウェア(SYBYL6.3)を用いて発生し、すべての回転可能な結合について配座解析を行うことにより最安定構造を求めた。ここでエネルギーの評価は、Gasteiger-Hückel法により各原子上に電荷を発生させた後、Tripos力場を用いて行った。ついで最安定構造を出発構造として、コンフォメーションを考慮した重ね合わせをDISCO/SYBYLにより行った結果、ある特定の空間配置が高い分化誘導活性の発現に必要であることを見いたしました。

【0065】上記の解析操作において、他の市販の計算パッケージ【CATALYST(MSI社)、Cerius2/QSAR+(MSI社)、SYBYL/DISCO(Tripos社)など】を用いることによっても解析を行うことが可能であり、本発明で得られた距離情報は特定の計算プログラムにより限定されるものではない。

【0066】空間配置の定義に用いた環の重心は、環を構成する原子のX、YおよびZ軸の平均として定義することができる。また対象とする環構造が縮合多環系の場合、縮合環全体の重心あるいはその一部の環の重心のいずれかを、空間を定義するための重心として用いることができる。

【0067】立体配置をとることが可能なとは、空間配置を満たすコンフォーマーがエネルギー的に最安定構造から1.5 kcal/mol以内に存在することを意味するが、より好ましくは8 kcal/mol以内に存在することが望ましい。計算手法の詳細は、Sybylマニュアル:M.ClarkまたはJ.Comput.Chem.10.982(1989)に記載の方法に従い行うことができる。

【0068】薬学的に許容される化合物の塩とは、この分野で常用される塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの無機酸や、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩を挙げることができる。例えば、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキカルボニルアミノメチル]ベンズアミド塩酸塩、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキカルボニルアミノメチル]ベンズアミド臭化水素酸塩、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキカルボニルアミノメチル]ベンズアミド硫酸塩、

【0069】N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキカルボニルアミノメチ

ル】ベンズアミド燐酸塩、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド酢酸塩、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド乳酸塩、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド酒石酸、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミドリンゴ酸塩、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミドコハク酸塩、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミドフマル酸塩、  
【0070】N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミドマレイン酸塩、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミドクエン酸塩、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド

トリフルオロ酢酸、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミドp-トルエンスルホン酸塩、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミドメタンスルホン酸塩などを挙げることができる。

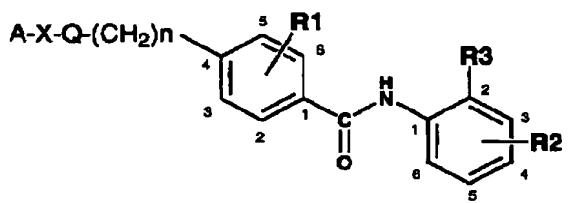
【0071】医薬品とは制癌剤の他、自己免疫疾患、皮膚病、寄生虫感染症などの治療および／または改善薬を表す。

【0072】式(1)および式(13)で表される化合物において不斉炭素を有する場合は、異なった立体異性形態またはラセミ形態を含む立体異性形態の混合物の形態で存在することができる。すなわち、本発明はこのように規定した種々の形態をも包含するが、これらも同様に有効成分化合物として用いることができる。

【0073】以下、本発明の式(1)および式(13)で示される代表的化合物を表-1【表1-表24】、表-2【表25-表26】、表-3【表27-表28】および表-4【表29-表30】に具体的に例示する。なお、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

【0074】

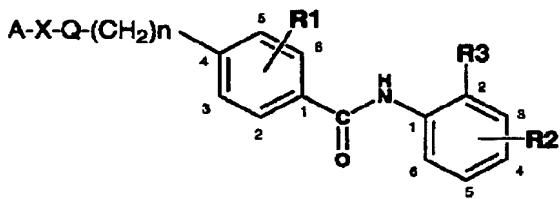
【表1】表-1



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
1		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
2		-CH <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
5		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
6		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
7		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
8		-CH <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
9		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
10		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>

【0075】

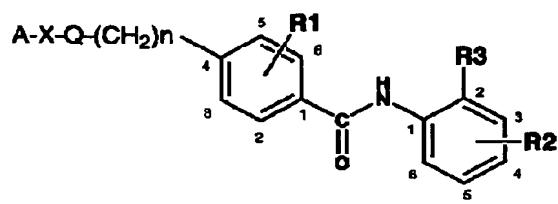
【表2】表-1 続きの1



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
1 1		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
1 2		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
1 3		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
1 4		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
1 5		-CH <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
1 6		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
1 7		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
1 8		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
1 9		-CH <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
2 0		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>

【0076】

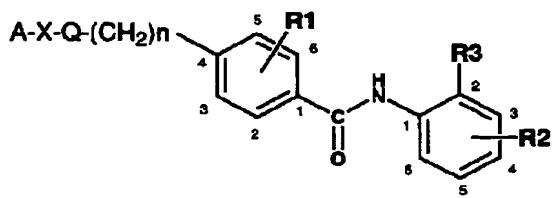
【表3】表-1 続きの2



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
2 1		-CH <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
2 2		-CH <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
2 3		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
2 4		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
2 5		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
2 6		-CH <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
2 7		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
2 8		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
2 9		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
3 0		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>

【0077】

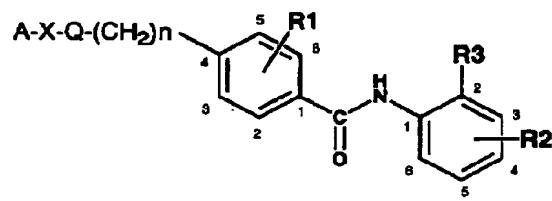
【表4】表-1 続きの3



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
3 1	<chem>Oc1ccccc1</chem>	直接結合	<chem>-C(=O)-N-</chem>	1	H	H	NH <sub>2</sub>
3 2	<chem>Oc1ccccc1</chem>	-CH <sub>2</sub> -	<chem>-C(=O)-N-</chem>	0	H	H	NH <sub>2</sub>
3 3	<chem>Oc1ccc(Oc2ccccc2)cc1</chem>	直接結合	<chem>-C(=O)-N-</chem>	1	H	H	NH <sub>2</sub>
3 4	<chem>Oc1ccc(Oc2ccccc2)cc1</chem>	-CH <sub>2</sub> -	<chem>-O-C(=O)-N-</chem>	1	H	H	NH <sub>2</sub>
3 5	<chem>Nc1ccccc1</chem>	直接結合	<chem>-C(=O)-N-</chem>	1	H	H	NH <sub>2</sub>
3 6	<chem>N(c1ccccc1)C</chem>	直接結合	<chem>-C(=O)-N-</chem>	1	H	H	NH <sub>2</sub>
3 7	<chem>NCc1ccccc1</chem>	直接結合	<chem>-N=C(=O)-N-</chem>	1	H	H	NH <sub>2</sub>
3 8	<chem>N#Cc1ccccc1</chem>	-CH <sub>2</sub> -	<chem>-O-C(=O)-N-</chem>	1	H	H	NH <sub>2</sub>
3 9	<chem>C(=O)Nc1ccccc1</chem>	-CH <sub>2</sub> -	<chem>-O-C(=O)-N-</chem>	1	H	H	NH <sub>2</sub>
4 0	<chem>C(=O)c1ccccc1</chem>	直接結合	<chem>-C(=O)-N-</chem>	1	H	H	NH <sub>2</sub>

【0078】

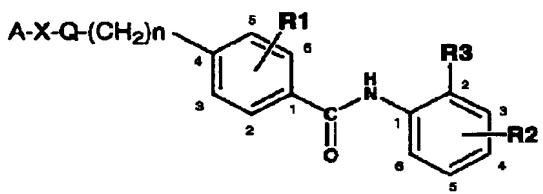
【表5】表-1 続きの4



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
4 1	<chem>Cc1ccccc1</chem>	直接結合	<chem>-C(=O)-N-</chem>	1	H	H	NH <sub>2</sub>
4 2	<chem>Fc1ccccc1</chem>	直接結合	<chem>-C(=O)-N-</chem>	1	H	H	NH <sub>2</sub>
4 3	<chem>Fc1ccccc1</chem>	-CH <sub>2</sub> -	<chem>-C(=O)-N-</chem>	0	H	H	NH <sub>2</sub>
4 4	<chem>OC(=O)c1ccccc1</chem>	直接結合	<chem>-C(=O)-N-</chem>	1	H	H	NH <sub>2</sub>
4 5	<chem>OC(=O)c1ccccc1</chem>	直接結合	<chem>-C(=O)-N-</chem>	1	H	H	NH <sub>2</sub>
4 6	<chem>OC(=O)c1ccccc1</chem>	直接結合	<chem>-C(=O)-N-</chem>	1	H	H	NH <sub>2</sub>
4 7	<chem>c1ccccc1</chem>	-CH <sub>2</sub> -	<chem>-O-C(=O)-N-</chem>	1	H	H	NH <sub>2</sub>
4 8	<chem>c1ccccc1</chem>	-O-CH <sub>2</sub> -	<chem>-C(=O)-N-</chem>	1	H	H	NH <sub>2</sub>
4 9	<chem>c1ccccc1</chem>	-S-CH <sub>2</sub> -	<chem>-C(=O)-N-</chem>	1	H	H	NH <sub>2</sub>
5 0	<chem>c1ccccc1</chem>	-NH-CH <sub>2</sub> -	<chem>-C(=O)-N-</chem>	1	H	H	NH <sub>2</sub>

【0079】

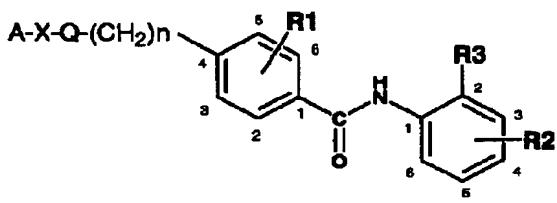
【表6】表-1 続きの5



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
5 1		-CH <sub>2</sub> -	$\text{--C}(=\text{O})\text{--NH--}$	1	H	H	NH <sub>2</sub>
5 2		-CH <sub>2</sub> -	$\text{--O--C}(=\text{O})\text{--NH--}$	1	H	H	NH <sub>2</sub>
5 3		-CH <sub>2</sub> -	$\text{--C}(=\text{O})\text{--NH--}$	0	H	H	NH <sub>2</sub>
5 4		-O-CH <sub>2</sub> -	$\text{--C}(=\text{O})\text{--NH--}$	0	H	H	NH <sub>2</sub>
5 5		-O-CH <sub>2</sub> -	$\text{--C}(=\text{O})\text{--NH--}$	0	H	H	NH <sub>2</sub>
5 6		-O-CH <sub>2</sub> -	$\text{--C}(=\text{O})\text{--NH--}$	1	H	H	NH <sub>2</sub>
5 7		-O-CH <sub>2</sub> -	$\text{--C}(=\text{O})\text{--NH--}$	1	H	5-F	NH <sub>2</sub>
5 8		-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -	$\text{--C}(=\text{O})\text{--NH--}$	0	H	H	NH <sub>2</sub>
5 9		$\text{--N--CH}_2\text{--}$	$\text{--C}(=\text{O})\text{--NH--}$	1	H	H	NH <sub>2</sub>
6 0			$\text{--C}(=\text{O})\text{--NH--}$	1	H	H	NH <sub>2</sub>

【0080】

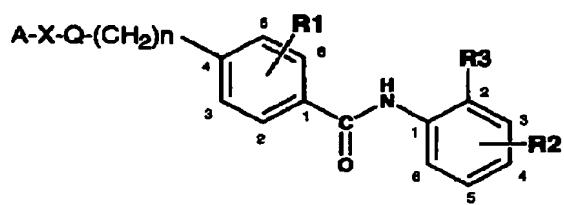
【表7】表-1 続きの6



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
6 1		-O-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
6 2		-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
6 3		-N-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
6 4		-S-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
6 5		-O-CH <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
6 6		-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
6 7		-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
6 8		-CH <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
6 9		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
7 0		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>

【0081】

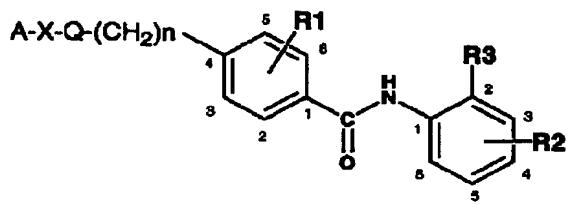
【表8】表-1 続きの7



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
7 1		直接結合	$\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$	1	H	H	NH <sub>2</sub>
7 2		直接結合	$\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$	2	H	H	NH <sub>2</sub>
7 3		直接結合	$\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$	3	H	H	NH <sub>2</sub>
7 4		$-\text{CH}_2-$	$\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$	1	H	H	NH <sub>2</sub>
7 5		$-(\text{CH}_2)_2-$	$\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$	1	H	H	NH <sub>2</sub>
7 6		$-(\text{CH}_2)_3-$	$\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$	1	H	H	NH <sub>2</sub>
7 7		$-\text{CH}_2-$	$\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$	2	H	H	NH <sub>2</sub>
7 8		$-\text{CH}_2-$	$\text{N}(\text{H})=\text{C}(=\text{O})-$	1	H	H	NH <sub>2</sub>
7 9		直接結合	$\text{N}(\text{H})=\text{C}(=\text{O})-$	2	H	H	NH <sub>2</sub>
8 0		$-\text{CH}_2-$	$\text{N}(\text{H})=\text{C}(=\text{O})-$	2	H	H	NH <sub>2</sub>

【0082】

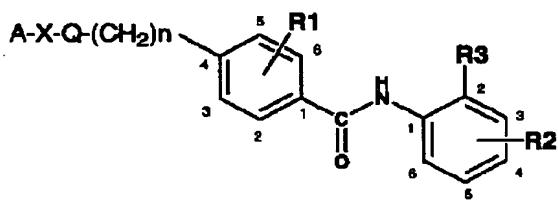
【表9】表-1 続きの8



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
8 1		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
8 2		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
8 3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
8 4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
8 5		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
8 6		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
8 7		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
8 8		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
8 9		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
9 0		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>

【0083】

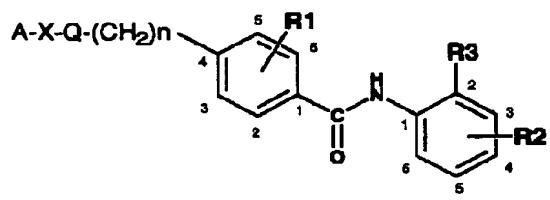
【表10】表-1 続きの9



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
9 1		-O-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
9 2		-O-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
9 3		-O-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	OH
9 4		-NH-C(=O)-CH <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
9 5		-NH-C(=O)-		1	H	H	NH <sub>2</sub>
9 6		-N-H-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
9 7		-C(=O)-N-CH <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
9 8		-C(=O)-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
9 9		-C(=O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
1 0 0		-C(=O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>

【0084】

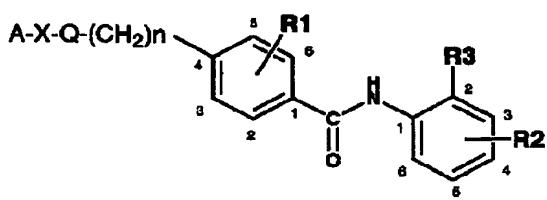
【表11】表-1 続きの10



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
101		-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -	$\text{C}(=\text{O})-\text{N}-$	0	H	H	NH <sub>2</sub>
102		-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -	$\text{C}(=\text{O})-\text{N}-$	0	3-CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>
103		-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -	$\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$	0	H	H	NH <sub>2</sub>
104		-CH <sub>2</sub> -NHC(=O)-	$\text{C}(=\text{O})-\text{N}-$	0	H	H	NH <sub>2</sub>
105		-CH <sub>2</sub> -N(H)CH <sub>2</sub> -	$\text{C}(=\text{O})-\text{N}-$	0	H	H	NH <sub>2</sub>
106		-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> )C(=O)pyridine-	$\text{C}(=\text{O})-\text{N}-$	0	H	H	NH <sub>2</sub>
107		-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> )C(=O)F <sub>3</sub> C-	$\text{C}(=\text{O})-\text{N}-$	1	H	H	NH <sub>2</sub>
108		-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -	$\text{C}(=\text{O})-\text{N}-$	0	H	H	NH <sub>2</sub>
109		-CH <sub>2</sub> -	$\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2\text{pyridine})-$	1	H	H	NH <sub>2</sub>
110		-CH <sub>2</sub> -	$\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-$	1	H	6-F	NH <sub>2</sub>

【0085】

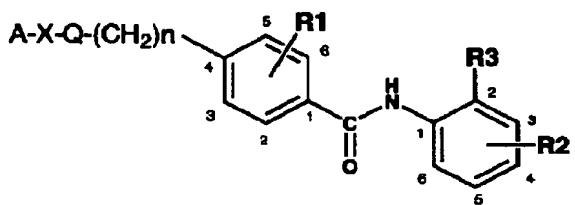
【表12】表-1 続きの11



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
1 1 1		-CH <sub>2</sub> -	-O-C(=O)-NH-	1	H	H	OH
1 1 2		-CH <sub>2</sub> -	-NH-C(=O)-NH-	1	H	5-F	NH <sub>2</sub>
1 1 3		-CH <sub>2</sub> -	-O-C(=O)-NH-	1	H	4-Cl	NH <sub>2</sub>
1 1 4		-CH <sub>2</sub> -	-NH-C(=O)-NH-	1	H	H	OH
1 1 5		-CH <sub>2</sub> -	-O-C(=O)-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1	H	H	OH
1 1 6		-CH <sub>2</sub> -	-O-C(=O)-NH-	1	H	4-OH	OH
1 1 7		-CH <sub>2</sub> -	-C(=O)-NH-	1	H	H	OH
1 1 8		-CH <sub>2</sub> -	-O-C(=O)-NH-	1	H	5-CH <sub>3</sub>	OH
1 1 9		-CH <sub>2</sub> -	-O-C(=O)-NH-	1	H	5-OCH <sub>3</sub>	OH
1 2 0		-CH <sub>2</sub> -	-O-C(=O)-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	1	H	H	NH <sub>2</sub>

【0086】

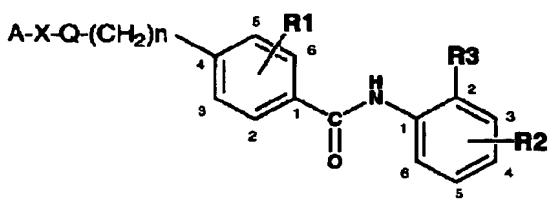
【表13】表-1 続きの12



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
1 2 1		-CH <sub>2</sub> -		1	H	5-OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
1 2 2		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		0	H	5-F	NH <sub>2</sub>
1 2 3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		0	3-Cl	H	NH <sub>2</sub>
1 2 4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
1 2 5		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1	H	H	OH
1 2 6				1	H	H	NH <sub>2</sub>
1 2 7				1	H	H	NH <sub>2</sub>
1 2 8		-O-CH <sub>2</sub> -		1	2-Cl	H	NH <sub>2</sub>
1 2 9		-O-CH <sub>2</sub> -		1	H	5-F	NH <sub>2</sub>
1 3 0		-O-CH <sub>2</sub> -		1	H	5-OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>

【0087】

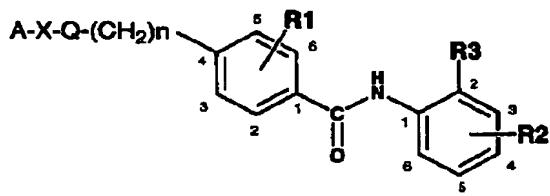
【表14】表-1 続きの13



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
131		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
132		-O-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
133		-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
134		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
135		-O-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
136		-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
137		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
138		-O-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
139		-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
140		-CH <sub>2</sub> -		1	H	5-F	NH <sub>2</sub>

【0088】

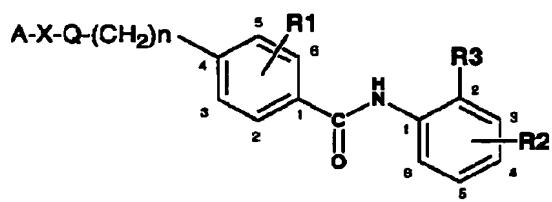
【表15】表-1続きの14



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
141		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
142		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
143		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
144		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
145		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
146		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
147		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
148		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
149		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
150		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>

【0089】

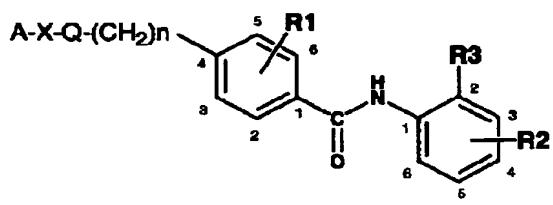
【表16】表-1 続きの15



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
151		-(CH2)2-		1	H	H	NH2
152		-(CH2)2-		0	H	H	NH2
153		-CH2-		2	H	H	NH2
154		直接結合		1	H	H	NH2
155		-CH2-		1	H	H	NH2
156		直接結合		1	H	H	NH2
157		-CH2-		1	H	H	NH2
158		-O-CH2-		1	H	H	NH2
159		-O-CH2-		1	H	H	NH2
160		-CH2-		1	H	H	NH2

【0090】

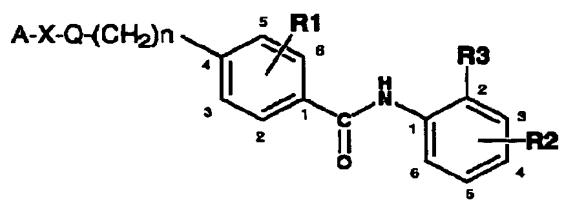
【表17】表-1 続きの16



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
161		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
162		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
163		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
164		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
165		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
166		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
167		-CH <sub>2</sub> -		2	H	H	NH <sub>2</sub>
168		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
169		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
170		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>

【0091】

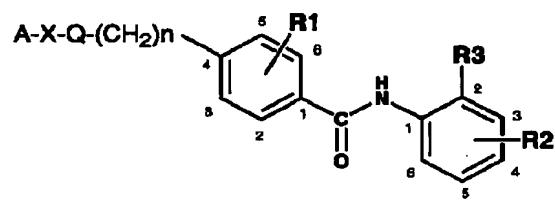
【表18】表-1 続きの17



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
171		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
172		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
173		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
174		-CH <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
175		-O-CH <sub>2</sub> -		1	H	5-OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
176		-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
177		-CH <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
178		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
179		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
180		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>

【0092】

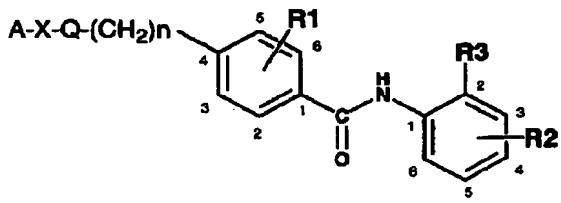
【表19】表-1続きの18



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
181		-CH <sub>2</sub> -	-O-C(=O)-NH-	1	H	H	NH <sub>2</sub>
182		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-O-C(=O)-NH-	1	H	H	NH <sub>2</sub>
183		直接結合	-C(=O)-NH-	1	H	H	NH <sub>2</sub>
184		-CH <sub>2</sub> -	-C(=O)-NH-	0	H	H	NH <sub>2</sub>
185		-CH <sub>2</sub> -	-NH-C(=O)-	0	H	H	NH <sub>2</sub>
186		-CH <sub>2</sub> -	-NH-C(=O)-O-	1	H	H	NH <sub>2</sub>
187		-CH <sub>2</sub> -	-C(=O)-NH-	0	H	H	NH <sub>2</sub>
188		直接結合	-C(=O)-NH-	1	H	H	NH <sub>2</sub>
189		-CH <sub>2</sub> -	-O-C(=O)-NH-	1	H	H	NH <sub>2</sub>
190		-CH <sub>2</sub> -	-O-C(=O)-NH-	1	H	H	NH <sub>2</sub>

【0093】

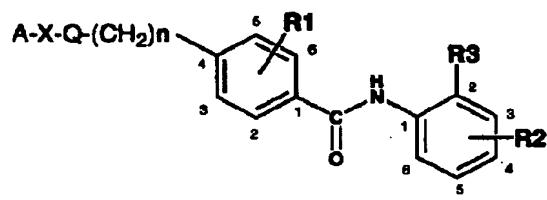
【表20】表-1 続きの19



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
191		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
192		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
193		-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
194		-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>
195		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
196		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
197		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
198		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
199		-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
200		-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -		0	H	H	NH <sub>2</sub>

【0094】

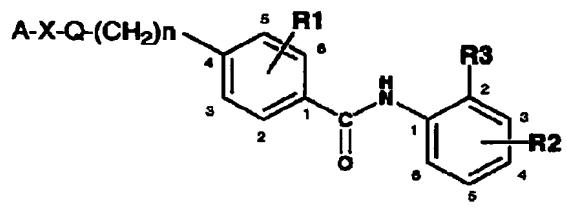
【表21】表-1続きの20



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
201		直接結合		1	H	H	NH2
202		-CH2-		1	H	H	NH2
203		-(CH2)2-		1	H	H	NH2
204		-CH2-O-CH2-		0	H	H	NH2
205		直接結合		1	H	H	NH2
206		-CH2-		1	H	H	NH2
207		-CH2-O-CH2-		1	H	H	NH2
208		-CH2-O-CH2-		0	H	H	NH2
209		直接結合		1	H	H	NH2
210		直接結合		1	H	H	NH2

【0095】

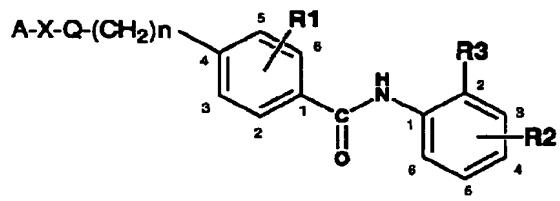
【表22】表-1 続きの21



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
211		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
212		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
213		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
214		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
215		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
216		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
217		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
218		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
219		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
220		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>

【0096】

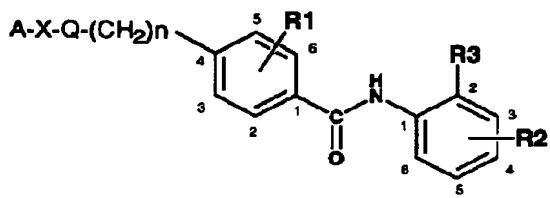
【表23】表-1続きの22



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
221		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
222		-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
223		-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
224		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
225		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
226		-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
227		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
228		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
229		-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>
230		-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -		1	H	H	NH <sub>2</sub>

【0097】

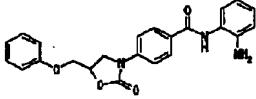
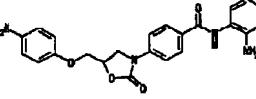
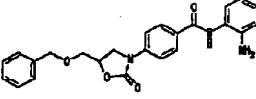
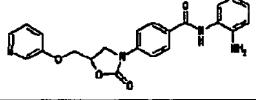
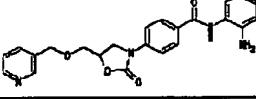
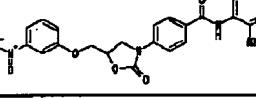
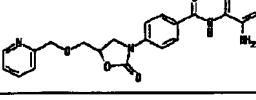
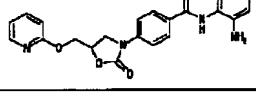
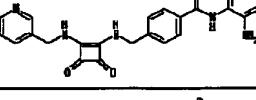
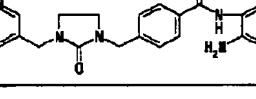
【表24】表-1 続きの23



化合物番号	A	X	Q	n	R1	R2	R3
231		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
232		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
233		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
234		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
235		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
236		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
237		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
238		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
239		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>
240		直接結合		1	H	H	NH <sub>2</sub>

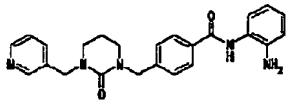
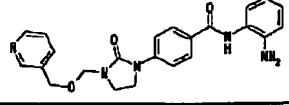
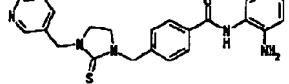
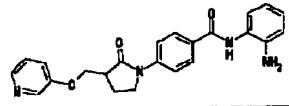
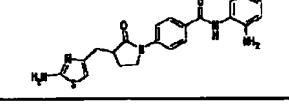
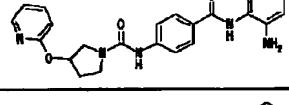
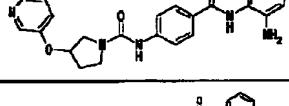
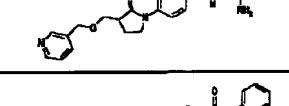
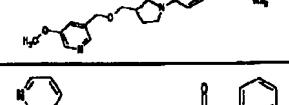
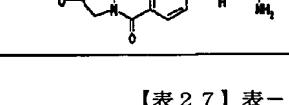
【0098】

【表25】表-2

化合物番号	構造式
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

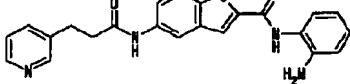
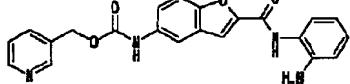
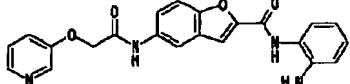
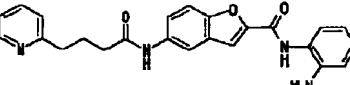
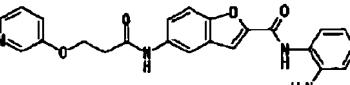
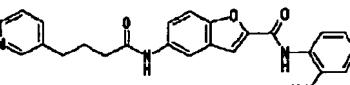
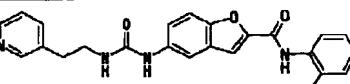
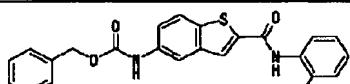
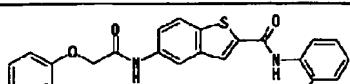
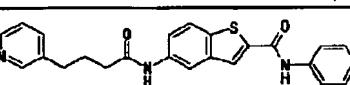
【0099】

【表26】表一2続きの1

化合物番号	構造式
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

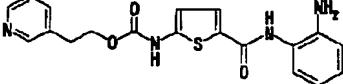
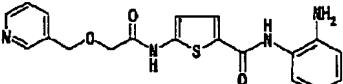
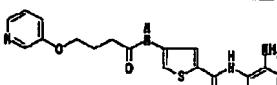
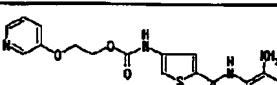
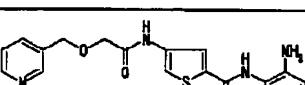
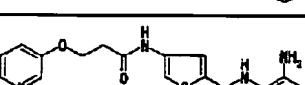
【0100】

【表27】表-3

化合物番号	構造式
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

【0101】

【表28】表-3 続きの1

化合物番号	構造式
11	
化合物番号	構造式
12	
化合物番号	構造式
13	
化合物番号	構造式
14	
化合物番号	構造式
15	
化合物番号	構造式
16	

【0102】

【表29】表-4

化合物番号	構造式
1	
化合物番号	構造式
2	
化合物番号	構造式
3	
化合物番号	構造式
4	
化合物番号	構造式
5	
化合物番号	構造式
6	
化合物番号	構造式
7	
化合物番号	構造式
8	
化合物番号	構造式
9	
化合物番号	構造式
10	

【0103】

【表30】表一4 続きの1

化合物番号	構造式
11	
12	
13	
14	

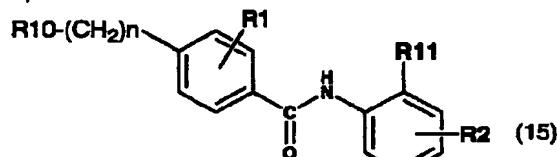
【0104】本発明の化合物は、例えば下記のような方法により製造することができる。

(a) 式(14) [化27]

【0105】

【化27】

#### A-X-R9 (14)



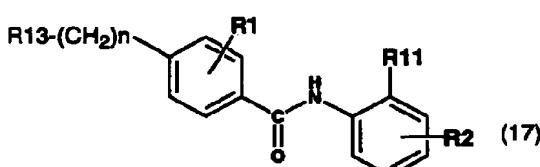
【式中、AおよびXは前記と同義。R9は-C(=G)OH (Gは、酸素原子または硫黄原子を表す)または-NH<sub>2</sub>を表す。】で示される化合物と式(15) [化28]

【0106】

【化28】

【0108】

【化30】



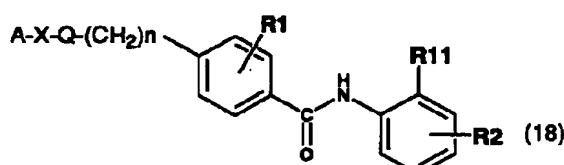
【式中、R1、R2およびnは前記と同義。R10はR9が-C(=G)OH (Gは前記と同義)のときは-NH<sub>2</sub>を表し、R9が-NH<sub>2</sub>のときは-C(=G)OH (Gは前記と同義)を表す。R11はtert-ブチカルボニル基などの通常のペプチド形成反応に用いられる保護基で保護されたアミノ基またはベンジル基などの通常のペプチド形成反応に用いられる保護基で保護された水酸基を表す。】で示される化合物を縮合反応に付すか、

(b) 式(16) [化29]

【0107】

【化29】

【式中、AおよびXは前記と同義。R12は-OHまたは-NH<sub>2</sub>を表す。】で示される化合物と式(17) [化30]



【式中、R1、R2、R11およびnは前記と同義。R13は-OHまたは-NH<sub>2</sub>を表す。】で示される化合物を、N,N'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-チオカルボニルジイミダゾール、ホスゲンまたはチオホスゲンなどを用いて縮合反応に付して得られる式(18) [化31]

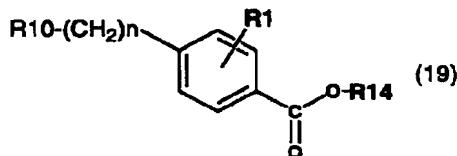
【0109】

【化31】

(式中、A、X、Q、n、R1、R2およびR11は前記と同義。)で示される化合物の保護基を除去することにより本発明の化合物を得ることができる。

(c) 式(14)で示される化合物と式(19) [化32]

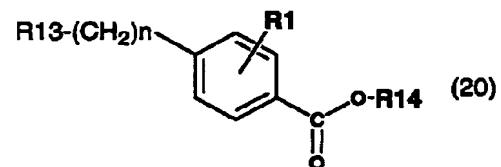
【0110】  
【化32】



(式中、R1、R10およびnは前記と同義。R14は、メチル基、エチル基またはtert-ブチル基を表す。)で示される化合物を縮合反応に付すか、

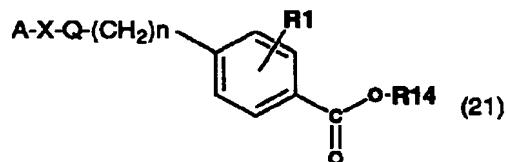
(d) 式(16)で示される化合物と式(20) [化33]

【0111】  
【化33】



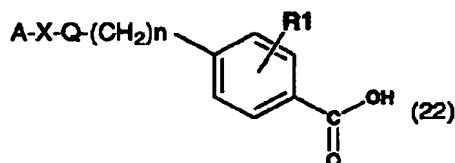
(式中、R1、R13、R14およびnは前記と同義。)で示される化合物を、N,N'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-チオカルボニルジイミダゾール、ホスゲンまたはチオホスゲンなどを用いて縮合反応に付して得られる式(21) [化34]

【0112】  
【化34】



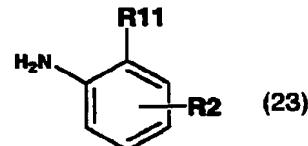
(式中、A、X、Q、n、R1およびR14は前記と同義。)で示される化合物を加水分解して得られる式(22) [化35]

【0113】  
【化35】



(式中、A、X、Q、nおよびR1は前記と同義。)で示される化合物を式(23) [化36]

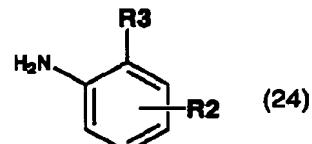
【0114】  
【化36】



(式中、R2およびR11は前記と同義。)で示される化合物と縮合反応に付して得られる式(18)で示される化合物の保護基を除去することによっても本発明の化合物を得ることができる。

(e) 式(22)で示される化合物と式(24) [化37]

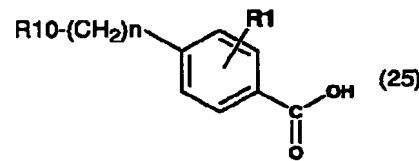
【0115】  
【化37】



(式中、R2およびR3は前記と同義。)で示される化合物を縮合反応に付すことによっても本発明の化合物を得ることができる。

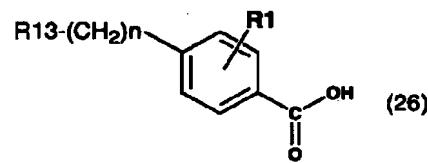
【0116】代表的な中間体の合成について述べる。式(15)で示される化合物は、式(25) [化38]

【0117】  
【化38】



(式中、R1、R10およびnは前記と同義。)で示される安息香酸誘導体に適当な保護基を導入した後、式(23)で示される化合物と縮合反応に付し、さらに脱保護を行うことにより得ることができる。式(17)で示される化合物は、式(26) [化39]

【0118】  
【化39】



(式中、R 1、R 13 およびnは前記と同義。)で示される安息香酸誘導体に適当な保護基を導入した後、式(23)で示される化合物と縮合反応に付し、さらに脱保護を行うことにより得ることができる。式(23)で示される化合物は、式(24)で示される化合物に保護基を導入することにより得ることができる。

【0119】次に反応について述べる。(a)の縮合反応は、通常のペプチドにおけるアミド結合形成反応、例えれば活性エステルまたは混合酸無水物または酸塩化物の方法によって実施することができる。例えば、カルボン酸成分[式(14)においてR 9が-C(=G)OH(Gは前記と同義。)で示される化合物または式(15)においてR 10が-C(=G)OH(Gは前記と同義)で示される化合物]と2、4、5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノールもしくは4-ニトロフェノールなどのフェノール類、またはN-ヒドロキシスクシミド、N-ヒドロキシベンズトリアゾールなどのN-ヒドロキシ化合物を、ジシクロヘキシカルボジイミドの存在下に縮合させ、活性エステル体に変換した後、アミン成分[式(14)においてR 9が-NH<sub>2</sub>で示される化合物または式(15)においてR 10が-NH<sub>2</sub>で示される化合物]と縮合させることによって行うことができる。

【0120】また、カルボン酸成分[式(14)においてR 9が-C(=G)OH(Gは前記と同義)で示される化合物または式(15)においてR 10が-C(=G)OH(Gは前記と同義)で示される化合物]を塩化オキザリル、塩化チオニル、オキシ塩化リンなどと反応させ、酸塩化物に変換した後、アミン成分[式(14)においてR 9が-NH<sub>2</sub>で示される化合物または式(15)においてR 10が-NH<sub>2</sub>で示される化合物]と縮合させることによって行うことができる。

【0121】また、カルボン酸成分[式(14)においてR 9が-C(=G)OH(Gは前記と同義)で示される化合物または式(15)においてR 10が-C(=G)OH(Gは前記と同義)で示される化合物]をクロロ炭酸イソブチルまたはメタシスルホニルクロライドなどと反応させることによって混合酸無水物を得た後、アミン成分[式(14)においてR 9が-NH<sub>2</sub>で示される化合物または式(15)においてR 10が-NH<sub>2</sub>で示される化合物]と縮合させることによって行うことができる。

【0122】さらにもた、当該縮合反応は、ジシクロヘキシカルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸アジド、ジエチルリン酸シアニド、2-クロロー-1,3-ジメチルイミダゾロニウムクロライドなどのペプチド縮合試薬を単独で用いて行うこともできる。

【0123】反応は、通常-20~+50°Cで0.5~4.8時間行う。用いられる溶媒としては例えれば、ベンゼ

ン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミドの他、メタノール、エタノールなどのアルコール類またはこれらの混合物が挙げられる。必要により有機塩基例えれば、トリエチルアミンまたはピリジンなどを加えて反応する。

【0124】(b)の縮合反応は、式(16)または式(17)で示される化合物のどちらか一方をホスゲン、チオホスゲン、N,N'-カルボニルジイミダゾールやN,N'-チオカルボニルジイミダゾールなどを用いて活性化した後、もう一方の化合物と反応させることによって行うことができる。反応は、通常-20~+50°Cで0.5~4.8時間反応行う。用いられる溶媒としては例えれば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合物が挙げられる。必要により有機塩基例えれば、トリエチルアミンまたはピリジンなどを加えて反応を行う。

【0125】(c)の縮合反応は(a)の縮合反応と同様の方法により行うことができる。(d)の縮合反応は(b)の縮合反応と同様の方法により行うことができる。

【0126】式(17)で示される化合物の保護基の除去は、通常のペプチド形成反応に用いられる条件で行われる。例えれば、式(18)においてR 11が、tert-ブロキシカルボニル基で保護されたアミノ基の場合は、塩酸またはトリフルオロ酢酸などの酸で処理することにより脱保護反応を行うことができる。

【0127】式(1)および式(13)で示される化合物の塩は、式(1)および式(13)で示される化合物を製造する反応で得ることもできるが、薬学的に許容される酸と容易に塩を形成し得る。その酸としては、例えれば塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの無機酸や、酢酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸を挙げることができる。これらの塩もまたフリーの式(1)および式(13)の化合物と同様に本発明の有効成分化合物として用いることができる。

【0128】式(1)および式(13)で示される化合物は、反応混合物から通常の分離手段、例えれば抽出法、再結晶法、カラムクロマトグラフィーなどの方法により単離精製することができる。

【0129】本発明の新規ベンズアミド誘導体および新規アリニド誘導体は分化誘導作用を有しており、悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚病、寄生虫感染症などの治療および/または改善剤として有用である。

【0130】ここで悪性腫瘍とは急性白血病、慢性白血

病、悪性リンパ腫、多発性骨髓腫、マクログロブリン血症などの造血器腫瘍の他、大腸癌、脳腫瘍、頭頸部癌、乳癌、肺癌、食道癌、胃癌、肝癌、胆囊癌、胆管癌、膀胱癌、肺島細胞癌、腎細胞癌、副腎皮質癌、膀胱癌、前立腺癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮癌、絨毛癌、甲状腺癌、悪性カルチノイド腫瘍、皮膚癌、悪性黒色腫、骨肉腫、軟部組織肉腫、神経芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、網膜芽細胞腫などの固形腫瘍が挙げられる。

【0131】自己免疫疾患とはリウマチ、腎炎、糖尿病、全身性エリテマトーデス、ヒト自己免疫性リンパ球増殖性リンパ節症、免疫芽細胞性リンパ節症、クローニング病、潰瘍性大腸炎などを示す。皮膚病とは、乾せん、アクネ、湿疹、アトピー性皮膚炎などを示す。寄生虫感染症とは、マラリア感染症等の寄生虫の感染によってひきおこされる疾患を示す。なお、本発明の対象疾患はこれらに限定されることはない。

【0132】本発明の有効成分化合物は、医薬品として有用であり、これらは一般的な医療製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、增量剤、結合剤、保湿剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）および坐剤等が挙げられる。

【0133】錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロピルアルコール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、カルメロースカルシウム、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、

【0134】カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、タルク、ステアリン酸塩、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用することができる。さらに錠剤については、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶性被包錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

【0135】丸剤の形態に成形するに際しては、担体として従来この分野で公知のものを広く使用できる。その例としては、例えば結晶セルロース、乳糖、デンプン、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴ

ム末、トラガント末、ゼラチン等の結合剤、カルメロースカルシウム、カンテン等の崩壊剤等が挙げられる。

【0136】カプセル剤は、常法に従い通常有効成分化合物を上記で示した各種の担体と混合して、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

【0137】注射剤として調製する場合、液剤、乳剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であることが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているもの、例えば水、エタノール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用することができる。この場合等張性の溶液を調製するのに必要な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0138】坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用することができる。その例としては、例えば半合成グリセライド、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ポリエチレングリコール等を挙げることができる。

【0139】さらに必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。本発明のこれらの医薬製剤中に含有されるべき有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約1～70重量%、好ましくは約5～50重量%とするのがよい。

【0140】本発明のこれら医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には、経口投与され、注射剤の場合は、単独またはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、さらに必要に応じて単独で筋肉内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合は直腸内投与される。

【0141】本発明のこれら医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量としては、体重1kg当り、一日約0.0001～100mg程度とするのがよい。また投与単位形態の製剤中には有効成分化合物が約0.001～1,000mgの範囲で含有されることが望ましい。本発明の式(1)および式(13)で表される化合物およびその塩は、薬理学的に効果を示す投与量において問題となるような毒性を示さない。

【0142】

【実施例】以下に本発明を実施例で詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、表題

の括弧内の番号は詳細な説明に例示した化合物の番号である。

【0143】実施例1

N-(2-アミノフェニル)-4-(N-ベンゾイルアミノメチル)ベンズアミド 塩酸塩(表-1:化合物番号1の塩酸塩)の合成

(1-1) 4-アミノメチル安息香酸 2.1. 16 g  
(1.40 mmol) のジクロロメタン (4.50 mL) 懸濁液に、トリエチルアミン 4.2 mL (3.00 mmol) を加えた。氷冷下、内温を 3~8°C に保ちながら無水トリフルオロ酢酸 6.0. 4 g (2.87 mmol) のジクロロメタン (5.0 mL) 溶液を滴下した後、3時間攪拌した。飽和重曹水中に反応液をあけた後、さらに 10% 塩酸水溶液で酸性にした。析出したゲル状沈殿物を、濾取、乾燥することにより、4-(N-トリフルオロアセチルアミノメチル) 安息香酸 3.0. 4 g (収率 87.8%) を乳白色固体として得た。

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.47 (2H, d, J=5.8Hz), 7.39 (2H, d, J=8.1Hz), 7.93 (2H, d, J=8.1Hz), 10.08 (1H, t, J=5.8Hz), 12.95 (1H, br. s).

【0144】(1-2) o-フェニレンジアミン 1.08 g (1.0 mol) のジオキサン (1.000 mL) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.00 mL) を加え、氷冷下ジテルト-ブチルジカーボネート 2.18 g (1.1 mol) のジオキサン (5.00 mL) 溶液を加えた。室温で 6 時間攪拌後、一晩放置した。溶媒を 1/2 容にまで濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、得られた固体をエチルエーテルで洗浄することにより N-tert-ブトキシカルボニル-o-フェニレンジアミン 6.8. 4 g (収率 32.8%) を白色固体として得た。

1H NMR (270MHz, CDCl3) δ ppm: 1.51 (9H, s), 3.75 (2H, s), 6.26 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=8.1Hz), 6.79 (1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.00 (1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.27 (1H, d, J=8.1Hz).

【0145】(1-3) 工程 (1-1) で得られた化合物 3.0. 0 g (1.21 mmol) のジクロロメタン (2.00 mL) 懸濁液に、氷冷しながら (内温 10~15°C) オキザリルクロライド 2.1 g (1.65 mmol) を徐々に滴下した。その際にときどき (およそ 2 mL 滴下する毎に 0.1 mL) DMF を加えた。全量滴下後、発泡が止まるまで攪拌し、その後 40°C で 1 時間攪拌した。溶媒を留去した後、トルエンで過剰のオキザリルクロライドを共沸し、再度ジクロロメタン (1.00 mL) に溶解した。工程 (1-2) で得られた化合物 2.2. 88 g (1.10 mmol) のジクロロメタン (1.00 mL) - ピリジン (2.00 mL) 溶液に、先に調製した酸クロライド溶液を氷冷下 (内温 7~9°C) 滴下した。

【0146】滴下終了後、室温まで昇温させた後、一晩放置した。反応混合物に飽和重曹水を加えた後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去した。得られた残渣にメタノール-ジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥することにより、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-(N-トリフルオロアセチルアミノメチル)ベンズアミド 2.8. 1 g (収率 58%) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.44 (9H, s), 4.48 (2H, d, J=5.9Hz), 7.12-7.23 (2H, m), 7.44 (2H, d, J=8.1Hz), 7.54 (2H, d, J=8.1Hz), 7.94 (2H, d, J=8.1Hz), 8.68 (1H, br. s), 9.83 (1H, s), 10.10 (1H, br. t, J=5.9Hz).

【0147】(1-4) 工程 (1-3) の化合物 1

3.12 g (3.0 mmol) のメタノール (1.20 mL) - 水 (1.80 mL) 懸濁液に炭酸カリウム 4.70 g (34.0 mmol) を加え、70°C で 4 時間加熱攪拌した。クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去し、乾燥することにより、4-アミノメチル-N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]ベンズアミド 1.0. 3 g (定量的) を淡黄色アモルファス状固体として得た。

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.80 (2H, s), 7.13-7.23 (2H, m), 7.48-7.58 (4H, m), 7.90 (2H, d, J=8.1Hz), 8.69 (1H, br. s), 9.77 (1H, br. s).

【0148】(1-5) 工程 (1-4) の化合物 0.11 g (0.44 mmol) のピリジン (5 mL) 溶液に氷冷下、ベンゾイルクロライド 0.08 g (0.53 mmol) を加えた後、室温まで徐々に温度を上げながら 8 時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、溶媒を留去して得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、得られた固体を乾燥することにより、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-(N-ベンゾイルアミノメチル)ベンズアミド 0.14 g (収率 71.4%) を白色固体として得た。

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.44 (9H, s), 4.56 (2H, d, J=5.9Hz), 7.11-7.22 (2H, m), 7.46-7.56 (7H, m), 7.90-7.94 (4H, m), 8.67 (1H, s), 9.15 (1H, t, J=5.9Hz), 9.81 (1H, s).

【0149】(1-6) 工程 (1-5) の化合物 0.10 g (0.224 mmol) のジオキサン (5 mL) - メタノール (1 mL) 溶液に 4 規定塩酸-ジオキサン (5 mL) を加え、室温で 7 時間攪拌した。溶媒を留去した残渣にジイソプロピルエーテルを加え、得られた固体を濾取、乾燥することにより、N-(2-アミノフェニル)-4-(N-ベンゾイルアミノメチル)ベンズアミド 塩酸塩 0.08 g (収率 93%) を淡褐色固体として得た。

mp. 206–209°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.57(2H, d, J=5.8Hz), 7.27–7.38(4H, m), 7.47–7.59(5H, m), 7.92(1H, d, J=8.1Hz), 8.05(1H, d, J=8.1Hz), 9.19(1H, t, J=5.8Hz), 10.38(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3286, 3003(br.), 1630, 1551, 1492, 1306, 1250, 749, 695.

実施例1と同様の方法により、実施例2から実施例44の化合物を合成した。以下に、化合物の融点(mp.)、1H NMR、IRの測定値を示す。

#### 【0150】実施例2

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-クロロベンゾイル)アミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号14)

mp. 201–204°C.(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.52(2H, t, J=5.9Hz), 4.89(2H, br. s), 6.60(1H, ddd, J=1.5, 7.3, 8.1Hz), 6.78(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 6.97(1H, ddd, J=1.5, 7.3, 8.1Hz), 7.17(1H, d, J=8.1Hz), 7.38–7.54(6H, m), 7.97(2H, d, J=8.1Hz), 9.06(1H, br. t, J=5.9Hz), 9.63(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3268, 1649, 1458, 1304, 748.

#### 【0151】実施例3

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-ニトロベンゾイル)アミノメチル]ベンズアミド 塩酸塩(表-1: 化合物番号18の塩酸塩)

mp. 210–212°C.(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.55(2H, t, J=5.9Hz), 7.20–7.40(3H, m), 7.50–7.60(1H, m), 7.53(2H, d, J=8.1Hz), 7.60–7.70(2H, m), 7.83(1H, ddd, J=1.5, 8.1, 8.1Hz), 8.00–8.10(3H, m), 9.34(1H, t, J=5.9Hz), 10.43(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3283, 2500–3000(br.), 1648, 1534, 1461, 1362, 1314, 754, 701.

#### 【0152】実施例4

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-メチルベンゾイル)アミノメチル]ベンズアミド 塩酸塩(表-1: 化合物番号28の塩酸塩)

mp. (amorphous).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.37(3H, s), 4.56(2H, d, J=5.0Hz), 7.20–7.30(6H, m), 7.47(4H, d, J=8.8Hz), 7.82(2H, d, J=8.8Hz), 8.03(2H, d, J=8.8Hz), 9.09(1H, t, J=5Hz), 10.36(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3269(br.), 2861(br.), 1743, 1636, 1534, 1505, 1456, 1308, 1120, 753.

#### 【0153】実施例5

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(3-メトキシベンゾイル)アミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号30)

mp. 182–185°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.81(3H, s), 4.54(2H,

d, J=5.9Hz), 4.88(2H, br. s), 6.60(1H, dd, J=6.6, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=7.3Hz), 6.97(1H, dd, J=6.6, 7.3Hz), 7.11(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 7.16(1H, d, J=7.3Hz), 7.35–7.51(5H, m), 7.94(2H, d, J=8.1Hz), 9.12(1H, br. t, J=5.9Hz), 9.63(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3301, 1637, 1524, 1489, 1457, 1314, 1248, 752.

#### 【0154】実施例6

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-メトキシベンゾイル)アミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号31)

mp. 149–151°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.82(3H, s), 4.53(2H, d, J=5.9Hz), 4.88(2H, s), 6.59(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.77(1H, d, J=8.1Hz), 6.94–7.00(1H, m), 7.02(2H, d, J=8.8Hz), 7.16(1H, d, J=8.1Hz), 7.43(2H, d, J=8.1Hz), 7.89(2H, d, J=8.8Hz), 7.94(2H, d, J=8.1Hz), 8.98(1H, br. t, J=5.9Hz), 9.61(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3297, 1630, 1527, 1505, 1457, 1256, 1177, 1024, 843, 749.

#### 【0155】実施例7

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)アミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号33)

mp. 208–210°C.(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.71(3H, s), 3.83(6H, s), 4.55(2H, d, J=5.9Hz), 4.88(2H, br. s), 6.60(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, dd, J=6.6, 8.1Hz), 7.16(1H, d, J=8.1Hz), 7.26(2H, s), 7.44(2H, d, J=8.1Hz), 7.95(2H, d, J=8.8Hz), 9.07(1H, t, J=5.9Hz), 9.62(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3267, 1635, 1582, 1457, 1237, 1132, 755.

#### 【0156】実施例8

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-(N,N-ジメチル)アミノベンゾイル)アミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号36)

mp. 216–219°C.(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.98(6H, s), 4.51(2H, d, J=5.9Hz), 4.88(2H, br. s), 6.60(1H, dd, J=8.1, 8.1Hz), 6.71(2H, d, J=8.8Hz), 6.97(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.16(1H, d, J=7.3Hz), 7.41(2H, d, J=8.1Hz), 7.78(2H, d, J=8.8Hz), 7.93(2H, d, J=8.1Hz), 8.77(1H, t, J=5.9Hz), 9.63(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3301, 1632, 1519, 1457, 1298, 754.

#### 【0157】実施例9

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号42)

mp. 243–246°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.58(2H, d, J=5.9Hz),

4.88(2H, br. s), 6.59(1H, dd, J=6.6, 7.3Hz), 6.77(1H, d, J=8.1Hz), 6.94(1H, dd, J=5.9, 6.6Hz), 7.16(1H, d, J=8.1Hz), 7.45(2H, d, J=8.1Hz), 7.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.95(2H, d, J=8.1Hz), 8.11(2H, d, J=8.1Hz), 9.38(1H, t, J=5.9Hz), 9.64(1H, br. s).  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3301, 1640, 1549, 1523, 1458, 1334, 1162, 1120, 1070, 856, 750.

#### 【O 1 5 8】実施例 1 0

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-カルボキシベンゾイル)アミノメチル]ベンズアミド 塩酸塩  
(表-1: 化合物番号4 5の塩酸塩)

mp. (amorphous).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.58(2H, d, J=5.9Hz), 7.29-7.37(3H, m), 7.49(3H, d, J=8.1Hz), 8.02-8.06(6H, m), 9.36(1H, t, J=5.9Hz), 10.4(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3432(br.), 1718, 1637, 1542, 1499, 1303(b r.), 1116, 1018, 757.

#### 【O 1 5 9】実施例 1 1

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-メトキシカルボニルベンゾイル)アミノメチル]ベンズアミド  
(表-1: 化合物番号4 6)

mp. 204-209°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.89(3H, s), 4.57(2H, d, J=5.9Hz), 4.88(2H, br. s), 6.60(1H, dd, J=6.6, 7.3Hz), 6.78(2H, d, J=7.3Hz), 6.97(1H, ddd, J=1.5, 6.6, 7.3Hz), 7.16(1H, d, J=7.3Hz), 7.45(2H, d, J=8.1Hz), 7.95(2H, d, J=8.1Hz), 8.03(2H, d, J=8.8Hz), 8.07(2H, d, J=8.8Hz), 9.35(1H, t, J=5.9Hz), 9.64(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3287(br.), 1721, 1634, 1281, 1113, 750, 703.

#### 【O 1 6 0】実施例 1 2

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピコリノイル)アミノメチル]ベンズアミド (表-1: 化合物番号1 7 3)

mp. 173-178°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.57(2H, d, J=6.6Hz), 4.88(2H, br. s), 6.59(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 6.77(1H, d, J=8.1Hz), 6.96(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.16(1H, d, J=7.3Hz), 7.44(2H, d, J=8.1Hz), 7.60-7.65(1H, m), 7.93(2H, d, J=8.1Hz), 7.98-8.08(2H, m), 8.67(1H, d, J=4.4Hz), 9.45(1H, t, J=6.6Hz), 9.61(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3330, 1656, 1634, 1523, 1456, 1294, 752.

#### 【O 1 6 1】実施例 1 3

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(6-メチルピコリノイル)アミノメチル]ベンズアミド (表-1: 化合物番号1 7 8)

mp. 172-173°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.51(3H, s), 4.57(2H, d, J=6.6Hz), 5.0(2H, br. s), 6.61(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 6.79(1H, d, J=7.3Hz), 6.98(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.17

(1H, d, J=7.3Hz), 7.44(2H, d, J=8.1Hz), 7.43-7.49(1H, m), 7.84-7.90(2H, m), 7.94(2H, d, J=8.1Hz), 9.27(1H, t, J=5.9Hz), 9.64(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3331, 1675, 1634, 1594, 1523, 1454, 1307, 1292, 750.

#### 【O 1 6 2】実施例 1 4

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ニコチノイル)アミノメチル]ベンズアミド (表-1: 化合物番号7 1)

mp. 193-196°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.58(2H, d), 4.88(2H, br. s), 6.60(1H, t), 6.78(1H, d), 6.97(1H, t), 7.16(1H, d), 7.46(2H, d), 7.53(1H, dd), 7.95(2H, d), 8.24(1H, ddd), 8.73(1H, dd), 9.07(1H, d), 9.32(1H, br. t), 9.63(1H, br. s)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3301, 1639, 1522, 1457, 1314, 749, 705.

#### 【O 1 6 3】実施例 1 5

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-メチルニコチノイル)アミノメチル]ベンズアミド (表-1: 化合物番号1 4 1)

mp. 191-194°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.53(3H, s), 4.53(2H, d, J=5.9Hz), 4.88(2H, br. s), 6.60(1H, dd, J=6.6, 8.1Hz), 6.78(1H, d, J=7.3Hz), 6.97(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.17(1H, d, J=7.3Hz), 7.29(1H, dd, J=5.1, 8.1Hz), 7.47(2H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 7.97(2H, d, J=8.1Hz), 8.51(1H, dd, J=1.5, 5.1Hz), 9.06(1H, t, J=5.9Hz), 9.64(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3261, 1642, 1523, 1310, 753.

#### 【O 1 6 4】実施例 1 6

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(6-メチルニコチノイル)アミノメチル]ベンズアミド (表-1: 化合物番号1 4 3)

mp. 186-190°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.36(3H, s), 4.56(2H, d, J=5.9Hz), 4.88(2H, s), 6.60(1H, dd, J=7.4, 7.8Hz), 6.78(1H, d, J=7.8Hz), 6.97(1H, dd, J=6.9, 6.9Hz), 7.16(1H, d, J=7.4Hz), 7.37(1H, d, J=8.3Hz), 7.45(2H, d, J=8.3Hz), 7.95(2H, d, J=8.3Hz), 8.13(1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 8.96(1H, s), 9.24(1H, t, J=5.9Hz), 9.63(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3302, 1636, 1602, 1523, 1489, 1457, 1313, 751.

#### 【O 1 6 5】実施例 1 7

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-クロロニコチノイル)アミノメチル]ベンズアミド (表-1: 化合物番号1 5 4)

mp. 176-178°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.54(2H, t, J=5.9Hz), 4.90(2H, br. s), 6.60(1H, ddd, J=1.5, 7.3, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, ddd, J=1.5, 7.3, 7.3Hz), 7.18

(1H, d, J=8. 1Hz), 7. 48-7. 54(3H, m), 7. 94-7. 99(3H, m), 8. 49(1H, dd, J=2. 1, 5. 1Hz), 9. 23(1H, br. t, J=5. 9Hz), 9. 65(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3264, 1649, 1524, 1400, 1309, 751.

#### 【0166】実施例18

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(6-クロロニコチノイル)アミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号156)

mp. 205-208°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 5. 57(2H, d, J=5. 9Hz), 6. 60(1H, dd, J=7. 3, 7. 3Hz), 6. 78(1H, d, J=8. 1Hz), 6. 96(1H, dd, J=7. 3, 8. 1Hz), 7. 16(1H, d, J=8. 1Hz), 7. 45(2H, d, J=8. 1Hz), 7. 66(1H, d, J=8. 8Hz), 7. 95(2H, d, J=8. 1Hz), 8. 27-8. 32(1H, m), 8. 90(1H, d, J=2. 1Hz), 9. 38(1H, t, J=5. 9Hz), 9. 63(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3318(br.), 2929, 1646, 1590, 1525, 1503, 1454, 1108, 745.

#### 【0167】実施例19

N-(2-アミノフェニル)-4-(N-イソニコチノイルアミノメチル)ベンズアミド(表-1: 化合物番号183)

mp. 234-237°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4. 57(2H, t, J=5. 9Hz), 4. 88(2H, br. s), 6. 59(1H, dd, J=6. 6, 7. 3Hz), 6. 78(1H, d, J=8. 1Hz), 6. 96(1H, dd, J=7. 3, 7. 3Hz), 7. 16(1H, d, J=7. 3Hz), 7. 45(2H, d, J=8. 1Hz), 7. 81(2H, d, J=1. 5, 4. 4Hz), 7. 95(2H, d, J=8. 1Hz), 8. 75(2H, d, J=6. 6Hz), 9. 41(1H, t, J=5. 9Hz), 9. 62(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3298, 1646, 1550, 1525, 1457, 1304, 843, 760, 695.

#### 【0168】実施例20

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピラジン-2-イル)カルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号191)

mp. 207°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4. 58(2H, d, J=5. 9Hz), 4. 88(2H, br. s), 6. 59(1H, dd, J=7. 3, 7. 3Hz), 6. 77(1H, d, J=8. 1Hz), 6. 94(1H, ddd, J=1. 5, 7. 3, 8. 1Hz), 7. 15(1H, d, J=7. 3Hz), 7. 45(2H, d, J=8. 1Hz), 7. 93(2H, d, J=8. 1Hz), 8. 77(1H, d, J=1. 5Hz), 8. 90(1H, d, J=2. 1Hz), 9. 21(1H, s), 9. 55-9. 61(2H, m).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3368(br.), 1657, 1524, 1455, 1295, 1023, 751.

#### 【0169】実施例21

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(チオフェン-2-イル)カルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号201)

mp. 202-205°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4. 52(2H, t, J=5. 9Hz), 4. 88(2H, br. s), 6. 60(1H, dd, J=6. 6, 7. 3Hz), 6. 78(1H, d,

J=8. 1Hz), 6. 97(1H, dd, J=7. 3, 8. 1Hz), 7. 15-7. 18(2H, m), 7. 43(2H, d, J=8. 1Hz), 7. 78(1H, d, J=4. 4), 7. 82(1H, d, J=3. 7Hz), 7. 95(2H, d, J=8. 1Hz), 9. 12(1H, br. t, J=5. 9Hz), 9. 62(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3306, 1633, 1523, 1456, 1297, 750, 716.

#### 【0170】実施例22

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(フラン-2-イル)カルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号205)

mp. 197°C(dec.).

【0171】1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4. 59(2H, d, J=6. 6Hz), 4. 86(2H, br. s), 6. 59(1H, dd, J=6. 6, 6. 6Hz), 6. 63(1H, dd, J=1. 5, 3. 6Hz), 6. 78(1H, d, J=8. 1Hz), 6. 96(1H, dd, J=7. 3, 6. 6Hz), 7. 10-7. 20(2H, m), 7. 41(2H, d, J=8. 1Hz), 7. 84(1H, s), 7. 94(2H, d, J=8. 1Hz), 9. 00(1H, br. t, J=5. 9Hz), 9. 62(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3245, 1651, 1573, 1545, 1323, 1241, 745.

#### 【0172】実施例23

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピロール-2-イル)カルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号209)

mp. 216-220°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4. 50(2H, d, J=5. 9Hz), 4. 88(2H, br. s), 6. 10(1H, dd, J=2. 1, 5. 9Hz), 6. 59(1H, d, d, J=7. 3, 7. 3Hz), 6. 77(1H, dd, J=1. 5, 8. 1Hz), 6. 84-6. 88(2H, m), 6. 97(1H, ddd, J=1. 5, 7. 3, 8. 1Hz), 7. 16(1H, d, J=7. 3Hz), 7. 41(2H, d, J=8. 1Hz), 7. 94(2H, d, J=8. 1Hz), 8. 62(1H, br. t, J=5. 9Hz), 9. 62(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3275, 1655, 1584, 1534, 1458, 1316, 747.

#### 【0173】実施例24

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)カルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号210)

mp. 177-179°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3. 84(3H, s), 4. 46(2H, d, J=5. 9Hz), 4. 88(2H, br. s), 6. 03(1H, dd, J=2. 1, 4. 4Hz), 6. 59(1H, dd, J=8. 1, 8. 1Hz), 6. 77(1H, d, J=8. 1Hz), 6. 84-6. 97(2H, m), 7. 16(1H, d, J=7. 3Hz), 7. 41(2H, d, J=8. 1Hz), 7. 93(2H, d, J=8. 1Hz), 8. 61(1H, t, J=5. 9Hz), 9. 62(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3325(br.), 1630, 1551, 1520, 1507, 1324, 1265, 1154, 740.

#### 【0174】実施例25

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(イソオキサゾール-5-イル)カルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号212)

mp. 183-185°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4. 53(2H, d, J=6. 6Hz), 4. 89(2H, br. s), 6. 60(1H, dd, J=7. 3, 7. 3Hz), 6. 78(1H, d, J=7. 3Hz), 6. 97(1H, dd, J=7. 3, 8. 1Hz), 7. 12(1H, d, J=2. 1

Hz), 7.16(1H, d, J=8.1Hz), 7.44(2H, d, J=8.1Hz), 7.95(2H, d, J=8.1Hz), 8.76(1H, d, J=1.5Hz), 9.61(1H, t, J=5.9Hz), 9.64(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3278(br.), 1636, 1576, 1522, 1458, 1220, 749.

#### 【O 1 7 5】実施例 2 6

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)カルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号 213)

mp. 168-169°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.47(3H, s), 4.54(2H, d, J=5.9Hz), 4.89(2H, br. s), 6.60(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=7.3Hz), 6.97(1H, ddd, J=1.0, 7.3, 8.1Hz), 7.17(1H, d, J=7.3Hz), 7.44(2H, d, J=8.1Hz), 7.73(1H, s), 7.96(2H, d, J=8.1Hz), 9.44(1H, t, J=5.9Hz), 9.64(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3310, 1637, 1503, 1294, 751.

#### 【O 1 7 6】実施例 2 7

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(イミダゾール-4-イル)カルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号 214)

mp. (amorphous).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.49(2H, d, J=6.4Hz), 4.87(2H, br. s), 6.59(1H, dd, J=6.9, 6.9Hz), 6.77(1H, d, J=6.9Hz), 6.96(1H, dd, J=7.4, 7.4Hz), 7.16(1H, d, J=6.9Hz), 7.41(2H, d, J=6.9Hz), 7.64(1H, br. s), 7.73(1H, br. s), 7.92(2H, d, J=6.9Hz), 8.56(1H, br. t, J=6.4Hz), 9.61(1H, s), 12.5(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3278(br.), 1636, 1576, 1522, 1458, 1220, 749.

#### 【O 1 7 7】実施例 2 8

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(3-アミノフェニル)アセチルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号 23の化合物)

mp. 171-176°C

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.34(2H, d, J=5.9Hz), 5.24(4H, br. s), 6.48-6.63(4H, m), 6.78-6.81(1H, m), 6.94-7.00(2H, m), 7.18(1H, d, J=8.1Hz), 7.34(2H, d, J=8.1Hz), 7.92(2H, d, J=8.1Hz), 8.50(1H, t, J=5.9Hz), 9.61(1H, s).

#### 【O 1 7 8】実施例 2 9

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)アセチルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号 74)

mp. 127°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.84(2H, s), 4.40(2H, d, J=5.8Hz), 7.15-7.29(3H, m), 7.37(1H, d, J=6.6Hz), 7.43(2H, d, J=8.8Hz), 7.96(1H, m), 7.98(2H, d, J=8.8Hz), 8.40(1H, d, J=8.8Hz), 8.79-8.87(3H, m), 10.20(1H, s).

#### 【O 1 7 9】実施例 3 0

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-[3-(ピリジン-3-イル)プロピオニル]アミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号 75の化合物)

mp. 183-186°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.51(2H, t, J=7.3Hz), 2.88(2H, d, J=7.3Hz), 4.31(2H, d, J=5.9Hz), 4.89(2H, br. s), 6.60(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, ddd, J=1.5, 7.3, 8.1Hz), 7.16(1H, d, J=8.1Hz), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.28-7.33(1H, m), 7.63(1H, d, J=8.1Hz), 7.89(2H, d, J=8.1Hz), 8.41-8.45(3H, m), 9.62(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3407, 3313, 1640, 1552, 1522, 1456, 1309, 746, 717.

#### 【O 1 8 0】実施例 3 1

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-[4-(ピリジン-3-イル)-1,4-ジオキソブチル]アミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号 100)

mp. 145-147°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.37-2.50(2H, m), 2.62-2.68(2H, m), 4.13(2H, s), 4.86(2H, s), 6.56-6.61(1H, m), 6.76-6.79(1H, m), 6.94-6.99(1H, m), 7.10-7.39(4H, m), 7.43-7.46(1H, m), 7.78(2H, d, J=8.1Hz), 8.60-8.64(1H, m), 9.58(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3348, 1691, 1655, 1534, 1508, 1458, 1395, 1315, 1083, 746.

#### 【O 1 8 1】実施例 3 2

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(5-クロロピリジン-3-イル)オキシアセチルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号 158)

mp. 199-201°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.43(2H, d, J=6.6Hz), 4.75(2H, s), 4.87(2H, br. s), 6.60(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.16(1H, d, J=8.1Hz), 7.37(2H, d, J=8.1Hz), 7.59(1H, d, J=2.2Hz), 7.93(2H, d, J=8.1Hz), 8.25(1H, d, J=1.5Hz), 8.81(1H, t, J=6.6Hz), 9.64(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3288, 3058, 1675, 1633, 1523, 1457, 1314, 912, 755.

#### 【O 1 8 2】実施例 3 3

N-(2-アミノ-5-メトキシフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)オキシアセチルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号 175)

mp. 141-144°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.66(3H, s), 4.43(2H, d, J=5.9Hz), 4.49(2H, br. s), 4.68(2H, s), 6.62(1H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 6.75(1H, d, J=8.8Hz), 6.91(1H, d, J=2.2Hz), 7.37(4H, m), 7.92(2H, d, J=8.8Hz), 8.21(1H, dd, J=1.5, 4.4Hz), 8.35(1H, d, J=2.7Hz), 8.81(1H, s), 9.65(1H, s).

### 【0183】実施例34

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(3-(ピリジン-3-イル)-1、3-ジオキソプロピル)アミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号98)  
mp. 204-206°C. 1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.08(4/3H, s), 4.39(4/3H, d, J=5.9Hz), 4.49(2/3H, d, J=5.9Hz), 4.90(2H, br. s), 5.93(1/3H, s), 6.60(1H, t, J=7.3Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, t, J=7.3Hz), 7.16(1H, d, J=7.3Hz), 7.3-7.7(3H, m), 7.8-8.4(3H, m), 8.6-9.2(3H, m), 9.64(1H, s), 14.74(1/3H, s). (2:1の平衡混合物)  
IR(KBr)cm-1:3282, 1690, 1645, 1527, 1421, 1314, 1217, 1028, 994, 911, 753, 701.

### 【0184】実施例35

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)アミノアセチル]アミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号96)  
mp. (amorphous).

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.77(2H, d, J=6.6Hz), 4.37(2H, d, J=5.9Hz), 4.87(2H, br. s), 6.27(1H, t, J=5.9Hz), 6.60(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=7.3Hz), 6.87(1H, d, J=8.1Hz), 6.96(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.09(1H, d, J=4.4Hz), 7.12(1H, d, J=4.4Hz), 7.16(1H, d, J=8.1Hz), 7.33(2H, d, J=8.8Hz), 7.81(1H, d, J=4.4Hz), 7.91(2H, d, J=7.3Hz), 7.99(1H, d, J=2.9Hz), 8.59(1H, br. t, J=5.1Hz), 9.63(1H, br. s).  
IR(KBr)cm-1:3350, 1658, 1525, 1502, 1314, 750.

### 【0185】実施例36

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセチルアミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号220)  
mp. (amorphous).

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.34(2H, s), 4.35(2H, d, J=5.9Hz), 4.87(2H, s), 6.25(1H, s), 6.59(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=7.3Hz), 6.87(2H, s), 6.96(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 7.16(1H, d, J=7.3Hz), 7.37(2H, d, J=8.1Hz), 7.93(2H, d, J=8.1Hz), 8.44(1H, t, J=5.9Hz), 9.62(1H, s).

### 【0186】実施例37

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(キノリン-6-イル)カルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号231)  
mp. 209-210°C.

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.62(2H, d, J=5.9Hz), 4.88(2H, s), 6.60(1H, t, J=7.7Hz), 6.78(1H, d, J=7.3Hz), 6.95(1H, d, J=7.3Hz), 7.17(1H, d, J=7.3Hz), 7.49(2H, d, J=8.8Hz), 7.62(1H, dd, J=4.4, 8.1Hz), 7.96(2H, d, J=8.8Hz), 8.10(1H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 8.38(1H, m), 8.49(1H, d, J=8.1Hz), 8.58(1H, s), 8.99(1H, s), 9.64(1H, s).

IR(KBr)cm-1:3301, 1640, 1614, 1545, 1496, 1312, 910, 853, 745.

### 【0187】実施例38

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(フロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)カルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号233)  
mp. 191°C.(dec.).

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.58(2H, d, J=5.9Hz), 4.88(2H, s), 6.57-6.62(1H, m), 6.76-6.79(1H, m), 6.93-6.99(1H, m), 7.15-7.25(1H, m), 7.45-7.52(3H, m), 7.74(1H, s), 7.95(2H, d, J=8.1Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.63(1H, d, J=3.7Hz), 9.54(1H, t, J=5.9Hz), 9.64(1H, s).

IR(KBr)cm-1:3406, 1662, 1529, 1507, 1420, 1313, 1209, 1139, 1170, 1139, 924, 741.

### 【0188】実施例39

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(フロ[2,3-c]ピリジン-2-イル)カルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号234)  
mp. 210°C.(dec.).

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.58(2H, d, J=6.6Hz), 4.87(2H, s), 6.57-6.62(1H, m), 6.76-6.79(1H, m), 6.93-6.99(1H, m), 7.14-7.17(1H, m), 7.47(2H, d, J=8.1Hz), 7.66(1H, s), 7.82(1H, d, J=4.4Hz), 7.96(2H, d, J=8.1Hz), 8.48(1H, d, J=5.1Hz), 9.06(1H, s), 9.60-9.64(2H, m).

IR(KBr)cm-1:3320, 1653, 1632, 1598, 1457, 1424, 1308, 1187, 1033, 853, 749.

### 【0189】実施例40

N-(2-ヒドロキシフェニル)-4-[N-(3-(ピリジン-3-イル)プロピオニル)アミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号125)  
mp. (amorphous).

1H NMR (270MHz, CD3OD) δ ppm: 2.61(2H, t, J=7.3Hz), 3.00(2H, t, J=7.3Hz), 4.39(2H, s), 7.04(1H, ddd, J=1.5, 8.1, 8.1Hz), 7.25(2H, d, J=8.1Hz), 7.33(1H, dd, J=5.1, 8.1Hz), 7.69(1H, d, J=8.1Hz), 7.85(2H, d, J=8.1Hz), 7.86(1H, d, J=8.1Hz), 8.41(2H, br. s).

IR(neat)cm-1:3276, 1645, 1614, 1536, 1509, 1435, 1415, 1385, 1333, 1280, 1247, 1091, 737.

### 【0190】実施例41

N-(2-ヒドロキシフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)オキシアセチルアミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号93)  
mp. (amorphous).

1H-NMR (270MHz, DMSO-d6) : 4.43(2H, d, J=6.6Hz), 4.69(2H, s), 6.83(1H, t, J=6.6Hz), 6.91(1H, d, J=8.1Hz), 7.68(1H, d, J=6.6Hz), 7.82(2H, d, J=8.1Hz), 8.21(1H, d, J=4.4Hz), 8.35(1H, d, J=2.2Hz), 8.81(1H, t, J=6.6Hz), 9.48(1H, s), 9.75(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3399, 1664, 1535, 1236, 1064.

【0191】実施例42

N-(2-ヒドロキシフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)アセチルアミノメチル]ベンズアミド  
(表-1:化合物番号117)

mp. 201-202°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.56(2H, s), 4.37(2H, d, J=5.9Hz), 6.83(1H, ddd, J=1.5, 8.1, 8.1Hz), 6.92(1H, br. d, J=8.1Hz), 7.03(1H, ddd, J=1.5, 8.1, 8.1Hz), 7.34(1H, dd, J=3.7, 8.1Hz), 7.37(2H, d, J=8.1Hz), 7.70(2H, d, J=8.1Hz), 7.91(2H, d, J=8.1Hz), 8.45(1H, br. d, J=3.7Hz), 8.49(1H, s), 8.73(1H, t, J=5.9Hz), 9.47(1H, s), 9.73(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3272, 3067, 1661, 1647, 1598, 1536, 1455, 1334, 1288, 1194, 1024, 742.

【0192】実施例43

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)オキシアセチル-N-[3-(ピリジン-3-イル)プロピル]アミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号91)

mp. (amorphous).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.77-1.93(2H, m), 2.50-2.63(2H, m), 3.16-3.30(2H, m), 4.63(1.2H, s), 4.71(0.8H, s), 4.88(1.2H, s), 4.95(0.8H, s), 5.05(2H, s), 6.57-6.63(1H, m), 6.77-6.79(1H, m), 6.94-7.00(1H, m), 7.11-7.42(5H, m), 7.58-7.64(1H, m), 7.92-8.02(2H, m), 8.15-8.43(5H, m), 9.65(0.6H, s), 9.69(0.4H, s). (回転異性体の混合物)

【0193】実施例44

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-メチル-N-(ピリジン-3-イル)オキシアセチル]アミノメチルベンズアミド(表-1:化合物番号92)

mp. 117-120°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.84 and 2.99(total 3H, s), 4.60 and 4.69(total 2H, s), 4.90(2H, br. s), 4.99 and 5.08(total 2H, s), 6.60(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 7.16(1H, d, J=7.3Hz), 7.30-7.43(4H, m), 7.95 and 8.01(total 2H, d, J=8.1Hz), 8.17(1H, d, J=4.4Hz), 8.31(1H, d, J=2.9Hz), 9.65 and 9.68(total 1H, br. s). (回転異性体の混合物)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3298, 1665, 1501, 1425, 1310, 1276, 1254, 1078, 799, 746, 703.

【0194】実施例45

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)オキサモイルアミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号95)の合成

(45-1) N-(ピリジン-3-イル)オキサミン酸エチルエステル388mg(2mmol)と実施例1の工程(1-4)で得られた化合物638mg(2mm

o 1)をエタノールに溶解し、40~50°Cに2.5時間加熱攪拌した。析出した結晶をろ取し、エタノール2mlとエチルエーテル3mlで洗浄した。得られた結晶を乾燥し、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[N-(ピリジン-3-イル)オキサモイルアミノメチル]ベンズアミド724mg(収率74%)を得た。

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.44(9H, s), 4.49(2H, d, J=5.9Hz), 7.10-7.30(2H, m), 7.35-7.57(5H, m), 7.93(2H, d, J=8.1Hz), 8.21(1H, br. d, J=5.1Hz), 8.35(1H, dd, J=1.5, 5.1Hz), 8.68(1H, br. s), 9.00(1H, d, J=2.9Hz), 9.70(1H, t, J=5.9Hz), 9.82(1H, s), 10.98(1H, br. s).

【0195】(45-2) 工程(45-1)の化合物720mgをメタノール8mlに懸濁し、4規定塩酸ジオキサン溶液8mlを加えた。3時間攪拌し、希水酸化ナトリウム水溶液へあけアルカリ性とした後、析出した結晶をろ取した。得られた結晶をTHF/メタノール=1/1で再結晶し、目的物280mgを得た。

mp. 254-258°C(dec.)

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.67(2H, d, J=5.9Hz), 4.89(2H, br. s), 6.59(1H, dd, J=7.3Hz), 6.77(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, dd, J=6.6, 7.3Hz), 7.16(1H, d, J=8.1Hz), 7.38-7.44(1H, m), 7.43(2H, d, J=8.1Hz), 7.95(2H, d, J=8.1Hz), 8.18-8.24(1H, m), 8.34(1H, dd, J=1.5, 4.4Hz), 9.00(1H, d, J=2.1Hz), 9.63(1H, s), 9.69(1H, br. t, J=6.6Hz), 10.97(1H, br. s).

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>):3312, 3270, 1663, 1636, 1521, 1312, 1296, 1019

【0196】実施例46

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)オキシアセチルアミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号61)の合成

(46-1) 水素化ナトリウム(60%油状懸濁)

0.22g(5.5mmol)のDMF(2ml)懸濁液に、3-ヒドロキシピリジン0.48g(5.0mmol)のDMF(2ml)溶液を室温で滴下した後、1時間攪拌した。得られた褐色溶液を氷冷した後、プロモ酢酸tert-ブチルエステル0.81ml(5.5mmol)を加え、氷冷下で1時間、室温で2時間攪拌した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=5:1)で精製することにより、3-ピリジルオキシ酢酸tert-ブチルエステル0.34g(収率32.5%)を無色油状物として得た。

1H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.49(9H, s), 4.56(2H, s), 7.18-7.24(2H, m), 8.26(1H, dd, J=1.5, 3.6Hz), 8.32(1H, d, J=2.9Hz).

【0197】(46-2) 工程(46-1)の化合物0.14g(0.67mmol)のジクロロメタン(2

m l ) 溶液にトリフルオロ酢酸 2 m l を加えて室温で 3 時間攪拌した。溶媒を留去した後、ジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥することにより、3-ピリジルオキシ酢酸トリフルオロ酢酸塩 0. 15 g (收率 83. 8 %) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4. 86(2H, s), 7. 57(1H, dd, J=4. 4, 8. 1Hz), 7. 67(1H, ddd, J=1. 5, 1. 5, 8. 8Hz), 8. 31(1H, d, J=5. 1Hz), 8. 46(1H, d, J=2. 1Hz), 13. 00(1H, br. s).

【0198】(46-3) 工程 (46-2) の化合物 100 mg (0. 37 mmol) および実施例 1 の工程 (1-4) で得られた化合物 255 mg (0. 75 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 懸濁液にトリエチルアミン 0. 14 ml (1. 0 mmol) を加え、氷冷した。氷冷下 2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウムクロライド 140 mg (0. 83 mmol) のジクロロメタン (6 ml) 溶液を加え、室温まで昇温させながら 7 時間攪拌した後、室温で一晩放置した。水および飽和食塩水を加えた後、クロロホルムで抽出した。

【0199】有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製することにより、N-[2-(N-tert-ブロキシカルボニル) アミノフェニル] -4-[N-(ピリジン-3-イル) オキシアセチルアミノメチル] ベンズアミド 0. 37 g (定量的) を無色油状物として得た。

mp. 154-155°C

1H NMR (270MHz, CDCl3) δ ppm: 1. 52(9H, s), 4. 62(2H, s), 4. 63(2H, d, J=7. 3Hz), 6. 76(1H, br. s), 6. 90-7. 00(1H, br. s), 7. 15-7. 35(5H, m), 7. 40(2H, d, J=8. 1Hz), 7. 82(1H, d, J=8. 1Hz), 7. 95(2H, d, J=8. 1Hz), 8. 32(1H, dd, J=2. 1, 4. 4Hz), 8. 37(1H, d, J=2. 8Hz), 9. 20(1H, br. s).

【0200】(46-4) 工程 (46-3) の化合物 175 mg (0. 37 mmol) のジオキサン (2 ml) -メタノール (2 ml) 溶液に、4 規定塩酸-ジオキサン (2 ml) を加えて室温で 2 時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得られた残渣にメタノールおよびジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥することにより、N-(2-アミノフェニル) -4-[N-(ピリジン-3-イル) オキシアセチルアミノメチル] ベンズアミド 90 mg (收率 64. 6 %) を乳白色固体として得た。

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4. 42(2H, d, J=5. 9Hz), 4. 69(2H, s), 4. 89(2H, br. s), 6. 59(1H, dd, J=7. 3, 8. 1Hz), 6. 78(1H, d, J=8. 1Hz), 6. 97(1H, dd, J=6. 6, 7. 3Hz), 7. 16(1H, d, J=7. 3Hz), 7. 33-7. 39(4H, m), 7. 92(2H, d, J=8. 1Hz), 8. 21(1H, dd, J=1. 5, 4. 4Hz), 8. 35(1H, d, J=2. 9Hz), 8. 80(1H, br. t, J=5. 9Hz), 9. 63(1H, br. s).

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3307, 1672, 1631, 1523, 1456, 1429, 1269, 12

31, 803, 756.

#### 【0201】実施例 4 7

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-(ピリジン-3-イル) オキシ) プロピオニルアミノメチル] ベンズアミド (表-4: 化合物番号 3) の合成

【0202】(47-1) 水素化ナトリウム (60% 油状懸濁) 1. 20 g (30. 0 mmol) の乾燥 DMF (10 ml) 懸濁液に、室温で 3-ヒドロキシピリジン 2. 85 g (30 mmol) の乾燥 DMF (10 ml) 溶液を 40°C 以下になるようしながら滴下した後、室温で 90 分間攪拌した。氷冷下内温を 5~10°C に保ちながら 2-ブロモプロピオン酸 tert-ブチルエステル 6. 28 g (30 mmol) の乾燥 DMF (10 ml) 溶液を徐々に滴下した後、室温まで昇温させながら 4 時間攪拌した。飽和重曹水を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製することにより 2-(ピリジン-3-イル) オキシプロピオン酸 tert-ブチルエステル 4. 15 g (收率 62%) を茶色油状物として得た。

1H-NMR (270MHz, CDCl3) δ ppm: 1. 44(9H, s), 1. 61(3H, d, J=7. 3Hz), 4. 66(1H, q, J=7. 3Hz), 7. 13-7. 23(2H, m) 8. 24(1H, dd, J=1. 5, 4. 4Hz), 8. 29(1H, d, J=2. 1Hz).

【0203】(47-2) 工程 (47-1) で得た化合物 1. 65 g (7. 4 mmol) のジクロロメタン (9 ml) 溶液に 30°C 以下を保ちながらトリフルオロ酢酸 (9 ml) を加えた後、室温で 8 時間攪拌した。溶媒を留去した後、ジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥することにより 2-(ピリジン-3-イル) オキシプロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩 1. 86 g (收率 43. 5 %) を淡褐色固体として得た。

1H-NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1. 53(3H, d, J=6. 6Hz), 5. 12(1H, q, J=6. 6Hz), 7. 60-7. 75(2H, m), 8. 35(1H, d, J=5. 1Hz), 8. 47(1H, s), 12. 9(1H, br. s).

【0204】(47-3) 工程 (47-2) で得た化合物 0. 98 g (3. 5 mmol) 、実施例 1 の工程 (1-4) で得た化合物 1. 02 g (3. 0 mmol) をジクロロメタン (20 ml) に懸濁させた後、トリエチルアミン 1. 3 ml (9. 0 mmol) を加え氷冷した。氷冷下、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウムクロライド 0. 59 g (3. 5 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液を滴下した後、さらに 2 時間攪拌した。飽和重曹水を加え中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製することにより N-[2-(N-tert-ブロキシカルボニル)

ルアミノ) フェニル] - 4 - [N - [2 - (ピリジン-3-イル) オキシプロピオニル] アミノメチル] ベンズアミド 1. 64 g を 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリノンとの混合物として得た。

1H-NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.51(9H, s), 1.64(3H, d, J=7.3Hz), 4.54(2H, m), 4.78(1H, q, J=6.6Hz), 6.87(2H, br. s), 7.13-7.30(6H, m), 7.81(1H, d, J=7.3Hz), 7.90(2H, d, J=8.1Hz), 8.29(1H, dd, J=1.5, 4.4Hz), 8.33(1H, d, J=2.1Hz), 9.22(1H, br. s).

【O 2 0 5】 (47-4) 工程 (47-3) で得た化合物 1. 64 g をジオキサン (10m l) -メタノール (4m l) に溶解した。室温下 4 規定塩酸-ジオキサン溶液 (10m l) を加え、2 時間攪拌した。飽和重曹水を加え中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得た残渣にメタノールおよびジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥することにより、N - (2-アミノフェニル) - 4 - [N - [2 - (ピリジン-3-イル) オキシ] プロピオニルアミノメチル] ベンズアミド 0.71 g (2 steps で収率 60.5%) を白色固体として得た。

【O 2 0 6】 mp. 171-173°C (dec.).

1H-NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.51(3H, d, J=6.6Hz), 4.36(2H, d, J=5.9Hz), 4.89(2H, br. s), 4.90(1H, t, J=6.6Hz), 6.60(1H, dd, J=6.6, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, dd, J=6.6, 7.3Hz), 7.15(1H, d, J=7.3Hz), 7.27(2H, d, J=8.1Hz), 7.33-7.37(2H, m), 7.89(2H, d, J=8.1Hz), 8.21(1H, dd, J=2.9, 2.9Hz), 8.32(1H, d, J=1.5Hz), 8.82(1H, t, J=5.9Hz), 9.63(1H, br. s).

【O 2 0 7】 実施例 4 8

N - (2-アミノフェニル) - 4 - [N - (ピリジン-3-イル) メトキシカルボニルアミノメチル] ベンズアミド (表-1 : 化合物番号 82) の合成  
(48-1) 3-ピリジンメタノール 3.84 mg  
(3.52mmol) を 5m l の乾燥 THF に溶解し、N, N' -カルボニルジイミダゾール 5.23 mg (3.22mmol) を室温で加えた。1 時間攪拌した後、実施例 1 の工程 (1-4) の化合物 1. 0 g (2.93 mmol) の乾燥 THF 溶液 6m l を加えた。

【O 2 0 8】 室温で一夜放置後、クロロホルム 100m l を加え、水 20m l で 3 回洗浄した。ついで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 30 : 1) で精製し、N - [2 - (N - tert -ブトキシカルボニル) アミノフェニル] - 4 - [N - (ピリジン-3-イル) メトキシカルボニルアミノメチル] ベンズアミド 1.27 g をアモルファス状固体として得た (定量的)。

1H-NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.51(9H, s), 4.45(2H, d, J=5.9Hz), 5.16(1H, s), 7.10-7.50(7H, m), 7.70(1H, d, J=8.1Hz), 7.80(1H, d, J=7.3Hz), 7.93(1H, d, J=8.1Hz), 8.57(1H, d, J=4.4Hz), 8.63(1H, s), 9.17(1H, s).

【O 2 0 9】 (48-2) 工程 (48-1) の化合物 1. 2 g (2.8mmol) をメタノール 10m l に溶解した。4 規定塩酸-ジオキサン溶液 20m l を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。希水酸化ナトリウム水溶液にあけた後、クロロホルム 60m l で 3 回抽出した。飽和食塩水で 2 回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して 0.88 g の結晶を得た。ついでエタノール 16m l で再結晶を行い、N - (2-アミノフェニル) - 4 - [N - (ピリジン-3-イル) メトキシカルボニルアミノメチル] ベンズアミド 668 mg (収率 73%) を得た。

【O 2 1 0】 mp. 159-160°C.

1H-NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.28(2H, d, J=5.9Hz), 4.86(2H, s), 5.10(2H, s), 6.60(1H, t, J=7.3Hz), 6.78(1H, d, J=7Hz), 6.97(1H, t, J=7Hz), 7.17(1H, d, J=8Hz), 7.30-7.50(3H, m), 7.78(1H, d, J=8Hz), 7.93(2H, d, J=8Hz), 8.53(1H, d, J=3.7Hz), 8.59(1H, s), 9.61(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3295, 1648, 1541, 1508, 1457, 1309, 1183, 742.

実施例 4 8 と同様の方法により、実施例 4 9 から実施例 8 7 の化合物を合成した。以下に、化合物の融点 (mp.)、1H-NMR、IR の測定値を示す。

【O 2 1 1】 実施例 4 9

N - (2-アミノフェニル) - 4 - [N - (ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] ベンズアミド (表-1 : 化合物番号 11)

mp. 174-178°C.

1H-NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.28(2H, d, J=5.9Hz), 4.89(2H, br. s), 5.06(2H, s), 6.59(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.16(1H, d, J=7.3Hz), 7.30-7.40(6H, m), 7.93(3H, m), 9.63(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3332, 1687, 1652, 1536, 1456, 1279, 747.

【O 2 1 2】 実施例 5 0

N - (2-アミノフェニル) - 4 - [N - (4-(イミダゾール-1-イル) ベンジル) オキシカルボニルアミノメチル] ベンズアミド (表-1 : 化合物番号 47)

mp. 195-198°C.

1H-NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.29(2H, d, J=6.6Hz), 4.88(2H, s), 5.10(2H, s), 6.60-6.63(1H, m), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, t, J=7.3Hz), 7.11(1H, s), 7.16(1H, d, J=7.3Hz), 7.37(2H, d, J=8.1Hz), 7.49(2H, d, J=8.8Hz), 7.66(2H, d, J=8.1Hz), 7.74(1H, s), 7.92-7.96(3H, m), 8.25(1H, s), 9.62(1H, s).

【O 2 1 3】 実施例 5 1

N - (2-アミノフェニル) - 4 - [N - (ピリジン-2-イル) メトキシカルボニルアミノメチル] ベンズアミド (表-1 : 化合物番号 171)

mp. 166–167°C.

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.30 (2H, d, J=5.9Hz), 4.88 (2H, br. s), 5.12 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1Hz), 6.97 (1H, ddd, J=1.5, 7.3, 8.1Hz), 7.16 (1H, d, J=7.3Hz), 7.33 (1H, dd, J=3.7, 7.3Hz), 7.40 (3H, d, J=8.1Hz), 7.83 (1H, ddd, J=1.5, 7.3, 8.1Hz), 7.94 (2H, d, J=8.1Hz), 8.03 (1H, t, J=5.9Hz), 8.55 (1H, d, J=5.1Hz), 9.62 (1H, br. s).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3334, 1694, 1632, 1580, 1276, 755.

#### 【0214】実施例52

N–(2–アミノフェニル)–4–[N–[2–(ピリジン–2–イル)エトキシカルボニル]アミノメチル]ベンズアミド（表–1：化合物番号172）

mp. 146–148°C.

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.04 (2H, t, J=6.6Hz), 4.23 (2H, d, J=5.9Hz), 4.36 (2H, t, J=6.6Hz), 4.88 (2H, br. s), 6.60 (1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1Hz), 6.97 (1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.15–7.30 (3H, m), 7.34 (2H, d, J=8.1Hz), 7.69–7.77 (2H, m), 7.92 (2H, d, J=7.3Hz), 8.50 (1H, d, J=4.4Hz), 9.62 (1H, br. s).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3330, 1690, 1633, 1594, 1524, 1277, 760.

#### 【0215】実施例53

N–(2–アミノフェニル)–4–[N–(6–メチルピリジン–2–イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド（表–1：化合物番号179）

mp. 138°C.

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.47 (3H, s), 4.30 (2H, d, J=5.9Hz), 5.07 (4H, s), 6.63 (1H, t, J=8.1Hz), 6.80 (1H, d, J=7.34), 6.98 (1H, t, J=8.1Hz), 7.18 (3H, d, J=7.3Hz), 7.40 (2H, d, J=8.1Hz), 7.71 (1H, t, J=8.1Hz), 7.94 (2H, d, J=8.1Hz), 8.03 (1H, t, J=5.9Hz), 9.66 (1H, s).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3335, 1693, 1634, 1259.

#### 【0216】実施例54

N–(2–アミノフェニル)–4–[N–[2–(ピリジン–3–イル)エトキシカルボニル]アミノメチル]ベンズアミド（表–1：化合物番号83）

mp. 120–125°C.

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.91 (2H, t, J=6.6Hz), 4.22 (4H, t, J=6.6Hz), 4.89 (2H, s), 6.55–6.63 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.97 (1H, t, J=6.6Hz), 7.17 (1H, d, J=6.6Hz), 7.33 (3H, d, J=8.1Hz), 7.69 (1H, d, J=8.1Hz), 7.79 (1H, t, J=6.6Hz), 7.93 (2H, d, J=8.0Hz), 8.43–8.49 (2H, m), 9.62 (1H, s).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3234, 1705, 1655, 1260.

#### 【0217】実施例55

N–(2–アミノフェニル)–4–[N–[3–(ピリジン–3–イル)プロピルオキシカルボニル]アミノメチル]ベンズアミド（表–1：化合物番号84）

mp. 121–124°C.

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.83–1.94 (2H, m), 2.6

7 (2H, t, J=7.3Hz), 3.98 (2H, t, J=6.6Hz), 4.26 (2H, d, J=5.9Hz), 4.89 (2H, br. s), 6.60 (1H, dd, J=8.1, 8.1Hz), 6.78 (1H, d, J=7.3Hz), 6.97 (1H, ddd, J=1.5, 7.3, 8.1Hz), 7.16 (1H, d, J=8.1Hz), 7.29–7.33 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=8.1Hz), 7.64 (1H, d, J=8.1Hz), 7.81 (1H, dd, J=5.9, 6.6Hz), 7.94 (2H, d, J=8.1Hz), 8.40–8.44 (2H, m), 9.63 (1H, br. s).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3348, 1696, 1635, 1523, 1458, 1302, 1272, 1141, 1019, 754, 713.

#### 【0218】実施例56

N–(2–アミノフェニル)–4–[N–(2–メチルピリジン–3–イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド（表–1：化合物番号142）

mp. 164–165°C.

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.49 (3H, s), 4.28 (2H, d, J=6.6Hz), 4.89 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.60 (1H, t, J=6.6Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1Hz), 6.90 (1H, t, J=7.3Hz), 7.17 (1H, d, J=7.3Hz), 7.21–7.26 (1H, m), 7.37 (2H, d, J=8.1Hz), 7.68 (1H, d, J=6.6Hz), 7.92–8.00 (3H, m), 8.39 (1H, d, J=4.4Hz), 9.62 (1H, s).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3332, 1719, 1630, 1260.

#### 【0219】実施例57

N–(2–アミノフェニル)–4–[N–(6–メチルピリジン–3–イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド（表–1：化合物番号144）

mp. 164–165°C.

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.46 (3H, s), 4.27 (2H, d, J=6.6Hz), 4.88 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.59 (1H, dt, J=1.5, 8.1Hz), 6.78 (1H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.97 (1H, dt, J=1.5, 7.3Hz), 7.17 (1H, d, J=7.3Hz), 7.26 (1H, d, J=8.1Hz), 7.36 (2H, d, J=8.1Hz), 7.67 (1H, dd, J=8.1, 2.2Hz), 7.93 (3H, d, J=8.1Hz), 8.45 (1H, d, J=1.5Hz), 9.62 (1H, s).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3293, 1701, 1632, 1260.

#### 【0220】実施例58

N–(2–アミノフェニル)–4–[N–(2–クロロピリジン–3–イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド（表–1：化合物番号155）

mp. (amorphous).

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.30 (2H, d, J=5.9Hz), 5.00 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.61 (1H, t, J=7.3Hz), 6.79 (1H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.98 (1H, dt, J=1.5, 7.3Hz), 7.17 (1H, d, J=6.6Hz), 7.39 (2H, d, J=8.8Hz), 7.47–7.52 (1H, m), 7.91–7.96 (3H, m), 8.08 (1H, t, J=5.9Hz), 8.40 (1H, d, J=4.4, 1.5Hz), 9.64 (1H, s).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3340, 1702, 1632, 1273.

#### 【0221】実施例59

N–(2–アミノフェニル)–4–[N–(6–クロロピリジン–3–イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド（表–1：化合物番号157）

mp. 180–185°C.

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.24 (2H, d, J=5.9Hz), 4.89 (2H, br. s), 5.10 (2H, s), 6.60 (1H, t, J=7.3Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1Hz), 6.97 (1H, dt, J=1.5, 8.1Hz), 7.16 (1H, d, J=6.6Hz), 7.37 (2H, d, J=8.1Hz), 7.56 (1H, d, J=8.1Hz), 7.85–8.02 (4H, m), 8.44 (1H, d, J=2.2Hz), 9.62 (1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3346, 3282, 1696, 1533, 1271.

#### 【0222】実施例60

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-4-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号181)

mp. 180–183°C.

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.30 (2H, d, J=6.6Hz), 4.89 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.78 (1H, dd, J=1.5, 7.3Hz), 6.97 (1H, ddd, J=1.5, 7.3, 8.1Hz), 7.16 (1H, d, J=7.3Hz), 7.34 (2H, d, J=5.9Hz), 7.39 (2H, d, J=8.1Hz), 7.94 (2H, d, J=8.1Hz), 8.09 (1H, t, J=5.9Hz), 8.57 (1H, d), 9.64 (1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3394, 3290, 1711, 1645, 1624, 1535, 1504, 1321, 1251, 1138, 1049, 763.

#### 【0223】実施例61

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-[2-(チオフェン-3-イル)エトキシカルボニル]アミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号203)

mp. (amorphous).

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.90 (2H, t, J=7.3Hz), 4.17–4.26 (4H, m), 4.89 (2H, s), 6.60 (1H, t, J=8.1Hz), 6.78 (1H, d, J=6.6Hz), 6.97 (1H, t, J=7.3Hz), 7.06 (1H, d, J=5.1Hz), 7.17 (1H, d, J=7.3Hz), 7.26 (1H, s), 7.36 (2H, d, J=8.1Hz), 7.47 (1H, t, J=2.2Hz), 7.81 (1H, t, J=5.9Hz), 7.93 (2H, d, J=8.1Hz), 9.63 (1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3314, 1716, 1638, 1252.

#### 【0224】実施例62

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(3-フェニルオキサゾール-5-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号211)

mp. 192–195°C.

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.30 (2H, d, J=5.9Hz), 4.89 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.60 (1H, t, J=6.6Hz), 6.68 (1H, d, J=8.1Hz), 6.94 (1H, t, J=7.3Hz), 7.09 (1H, s), 7.16 (1H, d, J=7.3Hz), 7.39 (2H, d, J=8.1Hz), 7.51 (4H, d, J=2.2Hz), 7.87–7.96 (5H, m), 8.12 (1H, t, J=5.9Hz), 9.63 (1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3292, 1718, 1630, 1262.

#### 【0225】実施例63

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(チアゾール-5-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号216)

mp. (amorphous).

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.28 (2H, d, J=5.9Hz), 4.91 (2H, br. s), 5.30 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1Hz), 6.97 (1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.16 (1H, d, J=7.3Hz), 7.36 (2H, d, J=8.1Hz), 7.91–8.00 (4H, m), 9.09 (1H, s), 9.63 (1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3346 (br.), 1697, 1636, 1525, 1456, 1271, 873, 753.

#### 【0226】実施例64

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-メチルチアゾール-5-イル)エトキシカルボニル]アミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号211)

mp. 130–133°C.

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.32 (3H, s), 3.07 (2H, t, J=5.9Hz), 4.15 (2H, t, J=5.9Hz), 4.25 (2H, d, J=6.6Hz), 4.89 (2H, s), 6.60 (1H, t, J=5.9Hz), 6.78 (1H, dd, J=7.3, 1.5Hz), 6.97 (1H, dt, J=1.5, 7.3Hz), 7.16 (1H, d, J=8.1Hz), 7.35 (2H, d, J=8.1Hz), 7.83 (1H, t, J=5.9Hz), 7.94 (2H, d, J=8.1Hz), 8.85 (1H, s), 9.62 (1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3350, 1691, 1635, 1270.

#### 【0227】実施例65

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(1-メチルピペリジン-3-イル)エトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号225)

mp. 130–135°C.

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.49–1.78 (3H, m), 1.83–2.01 (3H, m), 2.30 (3H, s), 2.85 (2H, s), 3.74–3.94 (2H, m), 4.25 (2H, d, J=5.8Hz), 6.55–6.62 (3H, m), 6.78 (1H, d, J=8.1Hz), 6.97 (1H, t, J=7.3Hz), 7.16 (1H, d, J=8.1Hz), 7.37 (2H, d, J=8.1Hz), 7.79 (1H, t, J=6.6Hz), 7.93 (2H, d, J=8.0Hz), 9.66 (1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3323, 2722, 1702, 1648, 1263.

#### 【0228】実施例66

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号227)

mp. (amorphous).

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.73 (2H, t, J=6.6Hz), 2.36–2.63 (13H, m), 4.00 (2H, t, J=6.6Hz), 4.30 (2H, d, J=5.8Hz), 6.55–6.63 (4H, m), 6.78 (1H, d, J=6.6Hz), 6.97 (1H, t, J=7.3Hz), 7.16 (1H, d, J=7.3Hz), 7.37 (2H, d, J=8.7Hz), 7.73 (1H, t, J=5.9Hz), 7.94 (2H, d, J=8.0Hz), 9.66 (1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3341, 2706, 1701, 1262.

#### 【0229】実施例67

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(テトラヒドロフラン-3-イル)エトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号221)

mp. (amorphous).

1H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.50–1.60 (1H, m), 1.8

8-2.00(1H, m), 2.44-2.54(1H, m), 3.41-3.47(1H, m), 3.56-3.77(3H, m), 3.85-4.04(2H, m), 4.25(2H, d, J=5.9Hz), 4.89(2H, s), 6.60(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.17(1H, d, J=8.1Hz), 7.37(2H, d, J=8.1Hz), 7.81(1H, t, J=5.9Hz), 7.94(2H, d, J=8.1Hz), 9.62(1H, br. s).  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3349, 1695, 1635, 1523, 1457, 1259, 754.

#### 【O 2 3 0】実施例 6 8

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(フェノキシカルボニル)アミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号12)  
mp. 174-175°C.  
1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.36(2H, d, J=5.9Hz), 4.90(2H, br. s), 6.60(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.77(1H, d, J=7.3, 7.3Hz), 6.98(1H, ddd, J=1.5, 7.3, 7.3Hz), 7.05-7.24(4H, m), 7.39-7.46(4H, m), 7.97(2H, d, J=8.1Hz), 8.41(1H, t, J=5.9Hz), 9.65(1H, br. s).  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3443, 3362, 3313, 1732, 1706, 1636, 1527, 1493, 1458, 1305, 1217, 748.

#### 【O 2 3 1】実施例 6 9

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)オキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号81)  
mp. 209°C(dec.).  
1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.38(2H, d, J=6.6Hz), 4.90(2H, br. s), 6.55-6.63(1H, m), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 7.00(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 7.17(1H, d, J=8.8Hz), 7.37-7.47(3H, m), 7.64(1H, d, J=8.8Hz), 7.97(2H, d, J=8.1Hz), 8.43(2H, d, J=3.1Hz), 8.59(1H, t, J=5.9Hz), 9.66(1H, br. s).

#### 【O 2 3 2】実施例 7 0

N-(2-アミノ-5-フルオロフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号110)  
mp. 160-162°C.  
1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.28(2H, d, J=6.6Hz), 4.81(2H, s), 5.10(2H, s), 6.70-6.90(2H, m), 7.10-8.00(8H, m), 8.53(1H, d, J=3.6Hz), 8.59(1H, s), 9.61(1H, s).  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3269, 1716, 1638, 1488, 1436, 1247, 1141, 1043, 744.

#### 【O 2 3 3】実施例 7 1

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-アミノフェニル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号51)  
mp. 149-151°C(dec.).  
1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.28(2H, d, J=5.9Hz), 4.88(2H, s), 4.96(2H, s), 5.06(2H, s), 6.53(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.56-6.67(2H, m), 6.78(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 6.93-7.12(3H, m), 7.16(1H, d, J=6.6Hz), 7.38(2H,

d, J=8.1Hz), 7.86(1H, t-like, J=5.9Hz), 7.93(2H, d, J=8.1Hz), 9.61(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3336, 1685, 1632, 1527, 1276, 748.

#### 【O 2 3 4】実施例 7 2

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(キヌクリジン-3-イル)オキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号228)  
mp. (amorphous).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.30-1.90(4H, m), 1.90(1H, br. s), 2.45-2.80(6H, m), 3.04-3.13(1H, m), 4.15(2H, d, J=5.9Hz), 4.55-4.60(1H, m), 4.88(2H, br. s), 6.60(1H, ddd, J=1.5, 7.3, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, ddd, J=1.5, 7.3, 7.3Hz), 7.17(1H, d, J=6.6Hz), 7.37(2H, d, J=8.1Hz), 7.78(1H, t, J=5.9Hz), 7.94(1H, d, J=7.3Hz), 9.62(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3328, 2942, 1700, 1648, 1504, 1259, 749.

#### 【O 2 3 5】実施例 7 3

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(3-アミノフェニル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号52)  
mp. 149-153°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.27(2H, d, J=5.9Hz), 4.88 and 4.89(total 4H, each br. s), 5.08(2H, s), 6.47-6.63(3H, m), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.94-7.02(2H, m), 7.15(1H, dd, J=7.3, 8.8Hz), 7.37(2H, d, J=8.1Hz), 7.84(1H, t, J=5.9Hz), 7.93(2H, d, J=8.8Hz), 9.61(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3367, 1682, 1632, 1523, 1457, 1261, 754.

#### 【O 2 3 6】実施例 7 4

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(1-メチルイミダゾール-5-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号218)  
mp. 162-165°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.62(3H, s), 4.27(2H, d, J=5.9Hz), 4.91(2H, br. s), 5.05(2H, s), 6.60(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.95-7.00(2H, m), 7.16(1H, d, J=7.3Hz), 7.36(2H, d, J=8.1Hz), 7.63(1H, s), 7.87-7.95(3H, m), 9.64(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3293, 1688, 1651, 1534, 1506, 1259, 1121, 1043, 748.

#### 【O 2 3 7】実施例 7 5

N-(2-アミノ-4-クロロフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号113)  
mp. 167-170°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.28(2H, d, J=5.9Hz), 5.10(2H, s), 5.21(2H, s), 6.72(1H, dd, J=2.2, 8.1Hz), 6.81(1H, d, J=2.2Hz), 7.16(1H, d, J=8.1Hz), 7.37(2H, d, J=8.1Hz), 7.78(1H, d, J=8.1Hz), 7.92(2H, d, J=8.1Hz), 8.53(1H, d, J=4.4Hz), 8.59(1H, s), 9.60(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3347, 3062, 2931, 1653, 1576, 1505, 1456, 1428, 1301, 1232, 1114, 1070, 1019.

#### 【O 2 3 8】実施例 7 6

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(5-メトキシピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号 1 6 1)

mp. 169-170°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.83(3H, s), 4.29(2H, d, J=6.6Hz), 4.87(2H, s), 5.09(2H, s), 6.57-6.62(1H, m), 6.76-6.79(1H, m), 6.94-6.99(1H, m), 7.14-7.18(1H, m), 7.36-7.39(3H, m), 7.91-7.99(3H, m), 8.19-8.30(2H, m), 9.63(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3330, 1694, 1633, 1524, 1457, 1298, 1269, 1045, 760.

#### 【O 2 3 9】実施例 7 7

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピラジン-2-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号 1 9 2)

mp. 182°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.30(2H, d, J=6.6Hz), 4.88(2H, br. s), 5.20(2H, s), 6.60(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, dd, J=6.6, 8.1Hz), 7.16(1H, d, J=7.3Hz), 7.39(2H, d, J=8.8Hz), 7.94(2H, d, J=8.8Hz), 8.08(1H, t-like, J=6.6Hz), 8.61(1H, s), 8.65(1H, s), 8.68(1H, s), 9.63(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3266, 1709, 1632, 1535, 1508, 1284, 1055, 1022, 744.

#### 【O 2 4 0】実施例 7 8

N-(2-アミノ-5-メトキシフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号 1 2 1)

mp. 141-143°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.66(3H, s), 4.29(2H, d, J=5.9Hz), 4.51(2H, br. s), 5.10(2H, s), 6.63(1H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 6.74(1H, d, J=8.8Hz), 6.91(1H, d, J=2.2Hz), 7.38(2H, d, J=8.8Hz), 7.41(1H, s), 7.79(1H, d, J=8.1Hz), 7.92(2H, d, J=8.1Hz), 7.98(1H, t, J=5.9Hz), 8.54(1H, d, J=3.7Hz), 8.60(1H, s), 9.65(1H, s).

#### 【O 2 4 1】実施例 7 9

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メチル-N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号 1 0 9)

mp. (amorphous).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.50(2H, s), 4.56(2H, s), 4.87(2H, s), 5.21(2H, s), 6.60(1H, t, J=7.7Hz), 6.78(1H, d, J=7.3Hz), 6.97(1H, d, J=7.3Hz), 7.17(1H, d, J=7.3Hz), 7.20-7.50(4H, m), 7.60-8.00(4H, m), 8.40-8.60(4H, m), 9.65(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3268, 1700, 1504, 1246, 1120, 940, 714.

#### 【O 2 4 2】実施例 8 0

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-[3-(ピリジン-3-イル)プロピル]-N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド  
(表-1: 化合物番号 1 2 0)

mp. (amorphous).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.75-1.90(2H, m), 2.48-2.62(2H, m), 3.20-3.36(2H, m), 4.55(2H, s), 4.89(2H, s), 5.16(2H, s), 6.57-6.63(1H, m), 6.76-6.80(1H, m), 6.94-6.99(1H, m), 7.14-7.17(1H, m), 7.32-7.74(6H, m), 7.94(2H, d, J=8.1Hz), 8.30-8.65(4H, m), 9.64(1H, s).

#### 【O 2 4 3】実施例 8 1

N-(2-ヒドロキシフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メチル-N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号 1 1 5)

mp. (amorphous).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.52(2H, s), 4.57(2H, s), 5.20(2H, s), 6.84(1H, t, J=6.6Hz), 6.93(1H, d, J=6.6Hz), 7.03(1H, d, J=7.3Hz), 7.37(4H, m), 7.68(2H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 7.92(2H, br. s), 8.53(4H, m), 9.49(1H, s), 9.77(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3035, 1698, 1243, 1118, 754, 640.

#### 【O 2 4 4】実施例 8 2

N-(2-ヒドロキシフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号 1 1 1)

mp. 162-164°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.29(1H, d, J=5.9Hz), 5.10(2H, s), 6.83(1H, t, J=8.1Hz), 6.92(1H, d, J=6.6Hz), 7.07(1H, t, J=6.6Hz), 7.39(2H, d, J=8.8Hz), 7.43(1H, d, J=5.1Hz), 7.68(2H, d, J=8.1Hz), 7.80(1H, d, J=8.1Hz), 7.92(2H, d, J=8.1Hz), 7.99(1H, t, J=5.9Hz), 8.54(1H, d, J=4.4Hz), 8.60(1H, s), 9.49(1H, s), 9.76(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3333, 3259, 1694, 1645, 1529, 1267, 720.

#### 【O 2 4 5】実施例 8 3

N-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号 1 1 6)

mp. (amorphous).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.27(2H, d, J=6.6Hz), 5.10(2H, s), 6.20(2H, dd, J=2.2, 8.1Hz), 6.39(2H, d, J=2.9Hz), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.33(1H, d, J=8.1Hz), 7.41(1H, dd, J=5.1, 7.1Hz), 7.89(1H, d, J=8.8Hz), 7.98(1H, t, J=6.6Hz), 8.05(2H, s), 8.52(1H, m), 8.59(1H, s), 9.30(2H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3387, 1702, 1612, 1311, 1169, 845.

#### 【O 2 4 6】実施例 8 4

N-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-4-

[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号118)  
mp. 155-155.5°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6): 2.22(3H, s), 4.29(2H, d, J=5.8Hz), 5.11(2H, s), 6.82(2H, m), 7.39(2H, d, J=8.8Hz), 7.42(2H, m), 7.51(1H, s), 7.79(1H, d, J=8.1Hz), 7.9(1H, d, J=8.1Hz), 7.98(1H, t, J=5.9Hz), 8.54(1H, d, J=4.4Hz), 8.60(1H, s), 9.48(2H, d, J=8.1Hz).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3306, 1723, 1655, 1525, 801, 639.

#### 【0247】実施例85

N-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号119)  
mp. 175-176°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6): 3.69(3H, s), 4.29(2H, d, J=5.9Hz), 5.10(2H, s), 6.63(1H, dd, J=2.9, 8.7Hz), 6.84(1H, d, J=8.8Hz), 7.41(4H, m), 7.79(1H, d, J=8.1Hz), 7.91(1H, d, J=8.1Hz), 7.99(1H, t, J=5.9Hz), 8.54(1H, d, J=5.1Hz), 8.60(1H, s), 9.31(1H, s), 9.45(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3305, 1687, 1573, 1262, 1039, 868.

#### 【0248】実施例86

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-[2-(ピリジン-3-イル)エトキシカルボニル]アミノ]ベンズアミド(表-1:化合物番号124)  
mp. (amorphous).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.00(2H, t, J=6.6Hz), 4.37(2H, t, J=6.6Hz), 4.87(2H, br. s), 6.60(1H, t, J=7.3Hz), 6.97(1H, t, J=7.3Hz), 7.15(1H, d, J=7.3Hz), 7.36(1H, dd, J=4.4, 8.1Hz), 7.56(2H, d, J=8.8Hz), 7.92(2H, d, J=8.8Hz), 8.46(1H, d, J=4.4Hz), 8.54(1H, d, J=2.2Hz), 9.95(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3285, 1695, 1519, 1315, 1233, 1079.

#### 【0249】実施例87

N-(2-アミノフェニル)-5-[ (ピリジン-3-イル)メトキシカルボニル]アミノベンゾフラン-2-カルボキシアミド(表-3:化合物番号2)  
mp. 173-174°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 5.22(2H, s), 6.60(1H, dd, J=8.1, 8.1Hz), 6.79(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 7.00(1H, d, d, J=8.1, 8.1Hz), 7.20(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 7.44(1H, m), 7.48(1H, dd, J=1.5, 8.8Hz), 7.61(1H, d, J=8.8Hz), 7.67(1H, s), 7.88(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 7.96(1H, d, J=1.5Hz), 8.56(1H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.68(1H, d, J=1.5Hz), 9.83(1H, s), 9.91(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3308, 1707, 1667, 1584, 1536, 1452, 1316, 1248, 1157, 1128, 1070, 955, 879, 795, 748, 710.

#### 【0250】実施例88

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシチオカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号86)の合成

(88-1) 3-ピリジンメタノール20mg(0.18mmol)を5mlの乾燥THFに溶解し、N,N'-チオカルボニルジイミダゾール30mg(0.16mmol)を室温で加えた。終夜攪拌した後、実施例1の工程(1-4)の化合物50mg(0.14mmol)を加えた。

【0251】室温で一夜放置後、クロロホルム100mlを加え、水20mlで3回洗浄した。ついで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=30:1)で精製し、N-[2-(N-tert-ブロキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシチオカルボニルアミノメチル]ベンズアミド70mg(収率88%)をアモルファスとして得た。

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.45(9H, s), 4.73(2H, d, J=5.9Hz), 5.52(2H, s), 6.73-7.33(3H, m), 7.35-7.43(2H, m), 7.58-7.95(5H, m), 8.14-8.65(3H, m), 9.80(1H, s), 9.91(1H, br. t).

【0252】(88-2) 工程(88-1)の化合物50mg(0.10mmol)をメタノール3mlに溶解した。4規定塩酸ジオキサン溶液3mlを加え、室温で1.5時間攪拌した。希水酸化ナトリウム水溶液にあけ塩酸を中和した後、クロロホルム10mlで3回抽出した。飽和食塩水で2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して34mg(収率87%)のN-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシチオカルボニルアミノメチル]ベンズアミドを得た。

mp. 154-156°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.73(2H, d, J=5.9Hz), 4.88(2H, s), 5.52(2H, s), 6.60(1H, t, J=7.3Hz), 6.77(1H, d, J=8.1Hz), 6.96(1H, t, J=8.1Hz), 7.16(1H, d, J=7.3Hz), 7.29-7.41(3H, m), 7.83-7.95(3H, m), 8.50-8.56(1H, m), 8.65(1H, s), 9.62(1H, s), 9.93(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3204, 3035, 1631, 1523, 1456, 1289, 1191, 920, 753.

#### 【0253】実施例89

N-(2-アミノフェニル)-4-[N'-(ピリジン-3-イルメチル)ウレイドメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号88)の合成

(89-1) 3-ピコリルアミン0.28g(2.6mmol)のTHF(10ml)溶液に室温でN,N'-カルボニルジイミダゾール0.42g(2.4mmol)を加え、1時間攪拌した。この溶液に室温で実施例1の工程(1-4)で得られた化合物0.58g(1.8mmol)を加え、3時間攪拌した後、一晩放置した。

【0254】水を加え希釀した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去し

て得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール=10:1)で精製して、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル-4-[N'--(ピリジン-3-イルメチル)ウレイドメチル]ベンズアミドO.77g(収率90%)を白色アモルファス状固体として得た。

1H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.46(9H, s), 4.20(2H, d, J=5.1Hz), 4.28(2H, d, J=4.3Hz), 6.10-6.30(2H, m), 7.00-7.25(4H, m), 7.33(1H, d, J=7.3Hz), 7.49-7.54(2H, m), 7.58-7.64(3H, m), 7.75(1H, s), 8.28(1H, br. s), 8.39(1H, d, J=5.1Hz), 9.65(1H, br. s).

【0255】(89-2) 工程(89-1)で得た化合物O.63g(1.32mmol)のジオキサン(4mL)-メタノール(2mL)溶液に4規定塩酸-ジオキサン(4mL)を加え、室温2時間で攪拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチル-メチルエチルケトンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得た残渣をジソプロピルエーテルで洗浄することにより、N-(2-アミノフェニル)-4-[N'--(ピリジン-3-イルメチル)ウレイドメチル]ベンズアミドO.37g(収率74.7%)を褐色固体として得た。

【0256】mp. (amorphous).

1H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.27(2H, d, J=5.9Hz), 4.31(2H, d, J=5.9Hz), 4.89(2H, br. s), 6.57-6.63(3H, m), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.17(1H, d, J=7.3Hz), 7.32-7.38(3H, m), 7.66(1H, d, J=8.1Hz), 7.93(2H, d, J=8.1Hz), 8.44(1H, d, J=5.1Hz), 8.49(1H, d, J=2.1Hz), 9.63(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3344, 3241, 1645, 1560, 1527, 1505, 1283, 751, 708.

【0257】実施例89と同様の方法により、実施例90から実施例95の化合物を合成した。以下に、化合物の融点(mp.)、1H NMR、IRの測定値を示す。

【0258】実施例90

N-(2-アミノフェニル)-4-[N'--(3-アミノフェニル)ウレイドメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号24)

mp. 206-208°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.35(2H, d, J=5.9Hz), 4.93(4H, br. s), 6.13(1H, d, J=7.3Hz), 6.51-6.62(3H, m), 6.74-6.98(3H, m), 7.12-7.18(1H, m), 7.41(2H, d, J=8.1Hz), 7.94(2H, d, J=8.1Hz), 8.28(1H, s), 9.61(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3356, 3269, 1640, 1555, 1495, 1458, 1308, 1236, 753.

【0259】実施例91

N-(2-アミノフェニル)-4-[N'--(ピリジン-3-イル)ウレイドメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号87)

mp. 187-190°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.39(2H, d, J=5.9Hz), 4.89(2H, br. s), 6.59(1H, d, J=7.3, 7.3Hz), 6.77(1H, d, J=6.6Hz), 6.88(1H, t, J=5.9Hz), 6.97(1H, ddd, J=1.5, 6.6, 7.3Hz), 7.16(1H, d, J=8.1Hz), 7.26(1H, dd, J=4.4, 8.1Hz), 7.42(2H, d, J=8.8Hz), 7.95(2H, d, J=8.1Hz), 7.89-7.96(1H, m), 8.12(1H, dd, J=1.5, 4.4Hz), 8.56(1H, d, J=3.0Hz), 8.85(1H, s), 9.62(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3248, 1663, 1541, 1423, 1280, 1054.

【0260】実施例92

N-(2-アミノフェニル)-4-[N'--(3-アミノフェニル)チオウレイドメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号25)

mp. 123°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.80(2H, d, J=5.1Hz), 4.87(2H, s), 5.12(2H, s), 6.36(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 6.48-6.63(3H, m), 6.78(1H, d, J=6.6Hz), 6.94-7.00(2H, m), 7.17(1H, d, J=8.1Hz), 7.42(2H, d, J=8.1Hz), 7.92-8.01(3H, m), 9.46(1H, s), 9.61(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3335, 1616, 1528, 1503, 1456, 1311, 864, 751.

【0261】実施例93

N-(2-アミノフェニル)-4-[N'--(3-ニトロフェニル)チオウレイドメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号20)

mp. 160°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.87(2H, d, J=5.1Hz), 7.27-7.33(3H, m), 7.46-7.63(5H, m), 7.89-7.95(2H, m), 8.05(2H, d, J=8.1Hz), 8.70(1H, s), 8.84(1H, t, J=8.9Hz), 10.37(1H, s).

【0262】実施例94

N-(2-アミノ-5-フロロフェニル)-4-[N'--(ピリジン-3-イル)メチルウレイドメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号112)

mp. (amorphous).

1H-NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 4.77(4H, d, J=5.1Hz), 4.85(2H, s), 6.81(2H, m), 7.16(1H, dd, J=2.9, 10.3Hz), 7.39(1H, dd, J=5.1, 8.1Hz), 7.53(2H, d, J=8.1Hz), 7.81(1H, d, J=8.1Hz), 7.93(2H, d, J=8.1Hz), 8.51(1H, dd, J=1.5, 5.1Hz), 8.62(1H, d, J=1.5Hz), 9.66(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3399, 1730, 1638, 1508, 1444, 1411.

【0263】実施例95

N-(2-ヒドロキシフェニル)-4-[N'--(ピリジン-3-イル)メチルウレイドメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号114)

mp. (amorphous).

1H-NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 4.43(2H, d, J=6.6Hz), 4.69(2H, s), 6.83(1H, t, J=6.6Hz), 6.91(1H, d, J=8.1Hz), 7.68(1H, d, J=6.6Hz), 7.82(2H, d, J=8.1Hz), 8.21(1H, d, J=4.4Hz), 8.35(1H, d, J=2.2Hz), 8.81(1H, t, J=6.6Hz), 9.

48(1H, s), 9.75(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3399, 1664, 1535, 1236, 1064.

【0264】実施例96

N-[2-(2-アミノフェニル)-4-[2-[N-(ピリジン-3-イル)アセチルアミノ]エチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号77)の合成

(96-1) テレフタルアルデヒド酸3.40g(22.6mmol)のトルエン(25m1)懸濁液にチオニルクロライド(4m1)を加え、80°Cで2時間加熱攪拌した。放冷後、溶媒を留去し得られた残渣をTHF(50m1)に溶解し、酸クロライドを調製した。実施例1の工程(1-2)の化合物4.16g(20.0mmol)のTHF(10m1)溶液にトリエチルアミン(6m1, 42.8mmol)を加え、さらに先に調製した酸クロライドを氷冷下30分かけて滴下した。

【0265】5時間攪拌後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム:酢酸エチル=10:1)で精製し、N-[2-(N-tert-ブロキシカルボニル)アミノフェニル]-4-ホルミルベンズアミド3.42g(収率50.2%)を淡褐色固体として得た。

1H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.52(9H, s), 6.77(1H, br. s), 7.16-7.18(2H, m), 7.23-7.26(1H, m), 7.88(1H, d, J=8.8Hz), 7.98(2H, d, J=8.8Hz), 8.13(2H, d, J=8.8Hz), 9.57(1H, br. s), 10.11(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3326, 3251, 1707, 1696, 1659, 1603, 1165.

【0266】(96-2) 工程(96-1)で得られた化合物3.0g(8.82mmol)およびエトキシカルボニルメチルトリフェニルホスフィン4.5g(12.9mmol)のトルエン(10m1)懸濁液を窒素気流下80°Cで、5.5時間攪拌した。放冷後、酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=20:1)で精製し、エチル4-[N-[2-(N-tert-ブロキシカルボニル)アミノフェニル]アミノカルボニル]シンナメート3.3g(収率91.1%)を黄色アモルファス状固体として得た。

1H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.35(3H, t, J=7.3Hz), 1.52(9H, s), 4.28(2H, q, J=7.3Hz), 6.52(1H, d, J=15.1Hz), 6.80(1H, br. s), 7.16-7.25(3H, m), 7.61(2H, d, J=8.1Hz), 7.71(1H, d, J=15.1Hz), 7.82(1H, d, J=7.3Hz), 7.98(2H, d, J=8.1Hz), 9.34(1H, br. s).

【0267】(96-3) 工程(96-2)で得られた化合物2.50g(6.09mmol)のTHF(30m1)-メタノール(40m1)溶液に窒素気流下10%Pd/C(含水、0.5g)を加えた後、水素気流下30分間攪拌した。窒素置換した後、触媒を濾過し

た。濾液の溶媒を留去して得た残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥することによりN-[2-(N-tert-ブロキシカルボニル)アミノフェニル]-4-(2-エトキシカルボニルエチル)ベンズアミド2.23g(収率88.8%)を白色固体として得た。

1H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.25(3H, t, J=7.3Hz), 1.52(9H, s), 2.65(2H, t, J=7.3Hz), 3.02(2H, t, J=7.3Hz), 4.13(2H, q, J=7.3Hz), 6.77(1H, br. s), 7.16-7.33(5H, m), 7.78(1H, d, J=8.1Hz), 7.89(2H, d, J=8.8Hz), 9.06(1H, br. s).

【0268】(96-4) 工程(96-3)で得られた化合物2.21g(5.36mmol)のメタノール(10m1)-水(15m1)懸濁液に水酸化リチウム1水和物0.37g(8.82mmol)を加え、40°Cで3時間攪拌した。放冷後10%塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥することにより、N-[2-(N-tert-ブロキシカルボニル)アミノフェニル]-4-(2-カルボキシエチル)ベンズアミド1.87g(収率90.8%)を白色固体として得た。

1H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.45(9H, s), 2.59(2H, t, J=7.3Hz), 2.91(2H, t, J=7.3Hz), 7.13-7.20(2H, m), 7.40(2H, d, J=8.1Hz), 7.54(2H, dd, J=7.3, 2.1Hz), 7.88(2H, d, J=8.1Hz), 8.66(1H, br. s), 9.79(1H, br. s).

【0269】(96-5) 工程(96-4)で得られた化合物0.12g(0.3mmol)のベンゼン(5m1)懸濁液にトリエチルアミン0.1m1(0.7mmol)およびモレキュラーシープ4AO.3gを加え、窒素気流下0.5時間攪拌した。この溶液にジフェニルホスホリルアジド0.15m1(0.7mmol)を加え、2時間加熱還流した。放冷後、ベンジルアルコール0.4m1(3.8mmol)を加え、さらに2.5時間加熱還流した。酢酸エチルで希釈した後、水、飽和食塩水で洗浄した。

【0270】有機層を乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=4:1)で精製することにより、N-[2-(N-tert-ブロキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[2-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル]ベンズアミド129mg(88%)を無色油状物として得た。

1H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.51(9H, s), 2.89(2H, t, J=7.3Hz), 3.45-3.54(2H, m), 4.80(1H, m), 5.10(2H, s), 6.76(1H, br. s), 7.20-7.38(10H, m), 7.79(1H, d, J=8.8Hz), 7.89(2H, d, J=8.1Hz), 9.10(1H, br. s).

【0271】(96-6) 工程(96-5)で得られた化合物129mg(0.26mmol)のメタノール

(10m1) 溶液に窒素気流下10%Pd/C(含水, 0.05g)を加え、水素気流下2時間攪拌した。触媒を留去した後、乾燥することにより得られた残渣をジクロロメタン(5m1)に溶解した。この溶液に3-ピリジン酢酸塩酸塩0.18g(1.04mmol)を加え、さらにトリエチルアミン0.28g(2.0mmol)を加えて氷冷した。氷冷下、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロライド0.17g(1.0mmol)を加え、2時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製することにより、N-[2-(N-tert-ブロキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[2-[N-(ピリジン-3-イル)アセチルアミノ]エチル]ベンズアミド50mg(収率40%)を無色油状物として得た。

【0272】<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.48(9H, s), 2.80(2H, t, J=6.6Hz), 3.42(2H, m), 3.52(2H, s), 6.33(1H, t-like, J=5.9Hz), 7.09(2H, d, J=8.1Hz), 7.14-7.20(2H, m), 7.24(1H, dd, J=4.4, 7.3Hz), 7.41(1H, dd, J=3.7, 5.9Hz), 7.50(1H, s), 7.58(1H, dd, J=1.5, 5.9Hz), 7.69(1H, dd, J=3.7, 5.9Hz), 7.75(2H, d, J=8.1Hz), 8.22(1H, d, J=2.1Hz), 8.44(1H, dd, J=1.5, 4.4Hz), 9.49(1H, br. s).

【0273】(96-7) 工程(96-6)の化合物50mg(0.10mmol)のジオキサン(2m1)-メタノール(1m1)溶液に4規定塩酸-ジオキサン(2m1)を加え、室温で2.5時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得られた残渣を乾燥することにより、N-(2-アミノフェニル)-4-[2-[N-(ピリジン-3-イル)アセチルアミノ]エチル]ベンズアミド22mg(収率59%)をアモルファス状固体として得た。

#### 【0274】mp. (amorphous).

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.70-2.90(4H, m), 3.42(2H, s), 4.89(2H, br. s), 6.60(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=7.3Hz), 6.97(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 7.16(1H, d, J=7.3Hz), 7.29-7.32(3H, m), 7.59(1H, d, J=8.1Hz), 7.89(1H, d, J=8.1Hz), 8.22(1H, t-like), 8.41-8.43(2H, m), 9.62(1H, br. s).

#### 【0275】実施例97

N-(2-アミノフェニル)-4-[2-[N-(3-ピコリル)アミノカルボニル]エチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号80)の合成

(97-1) 実施例96の工程(96-4)で得られた化合物0.58g(1.5mmol)のジクロロメタン(5m1)懸濁液に、3-ピコリルアミン0.22g(2.0mmol)およびトリエチルアミン0.56m

l(4.0mmol)を加えた。氷冷下、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロライド0.39g(2.0mmol)のジクロロメタン(5m1)溶液を加え、1.5時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後、クロロホルムで抽出した。

【0276】有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマグラフィー(クロロホルム:メタノール:アンモニア水=100:10:1)で精製することにより、N-[2-(N-tert-ブロキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[2-[N-(3-ピコリル)アミノカルボニル]エチル]ベンズアミド0.71g(収率94%)を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.45(9H, s), 2.42(2H, t, J=7.3Hz), 2.98(2H, t, J=7.3Hz), 4.32(2H, d, J=6.6Hz), 6.44(1H, t, J=6.6Hz), 7.14-7.27(5H, m), 7.48-7.57(3H, m), 7.63-7.68(3H, m), 7.90(1H, d, J=2.1Hz), 8.43(1H, d, J=1.4, 4.4Hz), 9.86(1H, br. s).

【0277】(97-2) 工程(97-1)の化合物0.70g(1.47mmol)のジオキサン(5m1)溶液に4規定塩酸-ジオキサン(5m1)を加え、さらにメタノール(2m1)を加えて室温で2時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得られた残渣にシソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥することにより、N-(2-アミノフェニル)-4-[2-[N-(3-ピコリル)アミノカルボニル]エチル]ベンズアミド0.42g(収率76.3%)を乳白色固体として得た。

【0278】mp. 168-170°C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.47-2.53(2H, m), 2.93(2H, t, J=7.3Hz), 4.27(2H, d, J=5.9Hz), 4.90(2H, br. s), 6.60(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, dd, J=6.6, 7.3Hz), 7.16(1H, d, J=6.6Hz), 7.28-7.35(1H, m), 7.33(2H, d, J=8.1Hz), 7.49(1H, dd, J=2.1, 5.9Hz), 7.89(2H, d, J=8.1Hz), 8.39-8.44(3H, m), 9.62(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3313, 1641, 1523, 1457, 1300, 748, 713.

#### 【0279】実施例98

N-(2-アミノフェニル)-4-[ (ピリジン-3-イル)メチルアミノカルボニルオキシメチル]ベンズアミド(表-1:化合物番号85)の合成

(98-1) メチル 4-ヒドロキシメチルベンゾエート1.99g(12.0mmol)のTHF(20m1)溶液に室温でN, N'-カルボニルジイミダゾール1.78g(11.0mmol)を加え、1時間攪拌した。この溶液に室温で3-ピコリルアミン1.08g(10.0mmol)を加え、3.5時間攪拌した後、一晩放置した。これに水を加え希釈した後、酢酸エチルで抽出した。

【0280】有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製して、N-（4-メトキシカルボニル）ベンジルオキシカルボニル-3-ピコリルアミン2. 76 g（收率91.9%）を白色ワックス状固体として得た。

1H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.91(3H, s), 4.40(2H, d, J=5.9Hz), 5.18(2H, s), 5.50(1H, br. s), 7.24-7.28(1H, m), 7.40(2H, d, J=8.1Hz), 7.65(1H, d, J=7.3Hz), 8.02(2H, d, J=8.8Hz), 8.50-8.53(2H, m).

【0281】(98-2) 工程(98-1)の化合物2. 40 g (8.0 mmol) のメタノール(10 mL)一水(20 mL)懸濁液に、水酸化リチウム1水和物0.42 g (10.0 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。10%塩酸水溶液を加え、酸性(pH 2~4)にした後、析出した固体を濾取、乾燥することにより、N-（4-カルボキシ）ベンジルオキシカルボニル-3-ピコリルアミン1.83 g（收率79.9%）を白色固体として得た。

1H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.24(2H, d, J=5.9Hz), 5.13(2H, s), 7.33-7.38(1H, m), 7.46(2H, d, J=8.1Hz), 7.94(2H, d, J=8.1Hz), 7.95-8.01(1H, m), 8.46(1H, d, J=5.1Hz), 8.49(1H, d, J=1.5Hz), 13.0(1H, br. s).

【0282】(98-3) 工程(98-2)の化合物1. 26 g (4.4 mmol) のジクロロメタン(20 mL)懸濁液にオキザリルクロライド1.0 mL (1.4 mL)を徐々に加え、さらにDMFを数滴加えた後室温で10分間、さらに40°Cで30分間攪拌した。放冷後、溶媒を留去し、更にトルエンで過剰のオキザリルクロライドを留去した。この残渣にジクロロメタン(10 mL)を加えた後、氷冷し、さらに実施例1の工程(1-2)で得られた化合物0.83 g (4.0 mmol)のジクロロメタン(8 mL)一ピリジン(8 mL)溶液を滴下した後、室温まで昇温させながら7時間攪拌し、一晩放置した。

【0283】飽和重曹水を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得られた残渣にトルエンを加え。さらに過剰のピリジンを共沸した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することによりN-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[(ピリジン-3-イル)メチルアミノカルボニルオキシメチル]ベンズアミド1.40 g（收率73.4%）を淡褐色固体として得た。

1H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.51(9H, s), 4.40(2H, d, J=5.9Hz), 5.19(2H, s), 5.56(1H, m), 7.07(1H, br. s), 7.14-7.31(4H, m), 7.43(2H, d, J=8.1Hz), 7.65(1H, d, J=8.1Hz), 7.76(1H, d, J=7.3Hz), 7.95(2H, d, J=8.1Hz), 8.52(2H, d, J=4.1Hz), 9.32(1H, br. s).

【0284】(98-4) 工程(98-3)の化合物

1.00 g (2.10 mmol) のジオキサン(10 mL)メタノール(2 mL)溶液に室温で4規定塩酸-ジオキサン(9 mL)を加えて2時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチル-メチルエチルケトン(1:1)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去し、得られた残渣にメタノール-ジイソプロピルエーテルを加え、生成した固体を濾取、乾燥することにより、N-（2-アミノフェニル）-4-[(ピリジン-3-イル)メチルアミノカルボニルオキシメチル]ベンズアミド0.79 g (定量的)を白色固体として得た。

【0285】mp. 139-141°C

1H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.25(2H, d, J=5.9Hz), 4.90(2H, s), 5.13(2H, s), 6.60(1H, dd, J=6.6, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=7.3Hz), 6.97(1H, dd, J=6.6, 7.3Hz), 7.17(1H, d, J=7.3Hz), 7.36(1H, dd, J=4.4, 8.1Hz), 7.47(2H, d, J=8.1Hz), 7.67(1H, d, J=8.1Hz), 7.97(2H, d, J=7.3Hz), 7.90-8.00(1H, m), 8.46(1H, dd, J=1.5, 5.1Hz), 8.49(1H, d, J=2.1Hz), 9.65(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3326(br), 1694, 1637, 1526, 1458, 1147, 750, 712.

【0286】実施例99

N-（2-アミノフェニル）-4-[(3-(イミダゾール-1-イル)プロピルアミノカルボニルオキシメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号215)

実施例98と同様の方法により合成した。

mp. (amorphous).

1H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.80-1.89(2H, m), 2.94-3.02(2H, m), 3.98(2H, t, J=7.3Hz), 4.88(2H, s), 5.11(2H, s), 6.55-6.63(1H, m), 6.76-6.97(3H, m), 7.10-7.18(2H, m), 7.43-7.48(3H, m), 7.61(1H, s), 7.98(2H, d, J=8.1Hz), 9.66(1H, s).

【0287】実施例100

N-（2-アミノフェニル）-4-[(フェニルアセチルアミノ)ベンズアミド(表-1: 化合物番号2)の合成

(100-1) 実施例1の工程(1-2)で得た化合物16.6 g (80 mmol) のジクロロメタン(120 mL)溶液にトリエチルアミン16.8 mL (120 mmol)を加え、さらに氷冷下、4-ニトロベンゾイルクロライド16.0 g (86.4 mmol) のジクロロメタン(40 mL)溶液を徐々に加えた後、7時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後、クロロホルムで抽出した。

【0288】有機層を1規定塩酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル]-4-ニトロベンズアミド28.0 g (收率98%)を淡黄色固体として得た。

1H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.53(9H, s), 7.17-7.29

(4H, m), 7.85(1H, br. d, J=7.3Hz), 8.17(2H, d, J=8.8Hz), 8.32(2H, d, J=8.8Hz), 9.88(1H, br. s).

【0289】(100-2) 工程(100-1)で得た化合物24.0g(67.2mmol)のTHF(80mL)-メタノール(80mL)混合溶液に窒素気流下10%Pd/C(含水, 2.4g)を加え、水蒸気流下1.5時間攪拌した。水蒸の吸収が停止した後、触媒を濾別、溶媒を留去して得られた残渣にジイソプロピルエーテルおよび酢酸エチルを加え、得られた固体を濾取、乾燥することにより、N-[2-(N-tert-butylsilyl)amino]fennyl]-4-amino benzimidazole 1.96g(収率8.6%)を白色固体として得た。  
1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.46(9H, s), 5.84(2H, s), 6.61(2H, d, J=8.8Hz), 7.10-7.18(2H, m), 7.46-7.55(2H, m), 7.68(2H, d, J=8.8Hz), 8.67(1H, s), 9.49(1H, s).

【0290】(100-3) 工程(100-2)で得た化合物1.6g(4.88mmol)の塩化メチレン溶液(15mL)に、ピリジン0.8mL(9.9mmol)、フェニルアセチルクロライド0.96mL(7.26mmol)を加え1日間攪拌した。反応終了後、水を加え、析出した結晶を濾取し、N-[2-(N-tert-butylsilyl)amino]fennyl]-4-(fennylacetyl)benzimidazole 1.66g(収率7.6%)を得た。

【0291】(100-4) 工程(100-3)で得た化合物1g(2.24mmol)のアセトニトリル溶液(25mL)に室温でヨードトリメチルシラン0.88mL(6.18mmol)を加え3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を濃縮し得られた残留物をメタノールから再結晶して、N-(2-amino)fennyl)-4-(fennylacetyl)benzimidazole 0.29g(収率3.8%)を白色結晶として得た。

#### 【0292】mp. 232-237°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.69(2H, s), 4.90(2H, s), 6.60(1H, t, J=7.3Hz), 6.77(1H, d, J=7.3Hz), 6.96(1H, t, J=7.3Hz), 7.15(1H, d, J=7.4Hz), 7.22-7.35(5H, m), 7.72(2H, d, J=8.8Hz), 7.95(2H, d, J=8.8Hz), 9.57(1H, s), 10.43(1H, s) IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2937, 2764, 1660, 1598, 1506, 1459.

【0293】実施例100と同様の方法により、実施例101から実施例128の化合物を合成した。以下に、化合物の融点(mp.)、1H NMR、IRの測定値を示す。

#### 【0294】実施例101

N-(2-amino)fennyl)-4-(4-phenylbutyryl)amino]benzimidazole (表-1: 化合物番号4)

mp. (amorphous).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.91(2H, hept, J=7.3H

z), 2.37(2H, t, J=7.3Hz), 2.64(2H, t, J=7.3Hz), 5.0(2H, br. s), 6.61(1H, t, 7.0Hz), 6.79(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 6.97(1H, t, J=7.0Hz), 7.10-7.40(6H, m), 7.71(2H, d, J=8.8Hz), 7.94(2H, d, J=8.8Hz), 9.57(1H, s), 10.15(1H, s). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3344, 1687, 1603, 1542, 1460, 1315, 1033, 842, 737.

#### 【0295】実施例102

N-(2-amino)fennyl)-4-[4-(4-chlorophenyl)acetyl]amino]benzimidazole (表-1: 化合物番号15)

mp. (amorphous).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.72(2H, s), 7.29-7.43(8H, m), 7.77(2H, d, J=8.8Hz), 8.00(2H, d, J=8.8Hz), 10.29(1H, s), 10.52(1H, s). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3300, 2868, 1664, 1638, 1520.

#### 【0296】実施例103

N-(2-amino)fennyl)-4-[2-(2-nitrophenyl)acetyl]amino]benzimidazole hydrochloride (表-1: 化合物番号19の塩酸塩)

mp. (amorphous).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.20(2H, s), 7.20-7.30(3H, m), 7.40-7.45(1H, m), 7.60(2H, d), 7.71-7.77(3H, m), 8.02-8.10(4H, m), 10.27(1H, br. s), 10.64(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3263, 1676, 1647, 1518, 1184, 759.

#### 【0297】実施例104

N-(2-amino)fennyl)-4-[4-(2-nitrophenyl)acetyl]amino]benzimidazole (表-1: 化合物番号21)

mp. 222-226°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.90(2H, s), 4.96(2H, br. s), 6.60(1H, dt, J=1.5, 6.6Hz), 6.78(1H, dd, J=1.5, 6.6Hz), 6.97(1H, dt, J=1.5, 6.6Hz), 7.15(1H, dd, J=1.5, 6.6Hz), 7.63(2H, d, J=8.8Hz), 7.71(2H, d, J=8.8Hz), 7.95(2H, d, J=8.8Hz), 8.22(2H, d, J=8.8Hz), 9.59(1H, s), 10.54(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3395, 3334, 1671, 1630, 1519, 1346.

#### 【0298】実施例105

N-(2-amino)fennyl)-4-[2-(2-amino)fennyl]amino]benzimidazole (表-1: 化合物番号22)

mp. 177-182°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.54(2H, s), 4.88(2H, br. s), 5.09(2H, br. s), 6.55(1H, dd, J=6.6, 7.3Hz), 6.59(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.68(1H, d, J=7.3Hz), 6.78(1H, d, J=7.3Hz), 6.96(2H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 7.06(1H, d, J=6.6Hz), 7.15(1H, d, J=7.3Hz), 7.71(2H, d, J=8.8Hz), 7.95(2H, d, J=8.8Hz), 9.57(1H, br. s), 10.39(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3374, 3256(br.), 1683, 1597, 1503, 1317, 1262, 1180, 1153, 747.

### 【0299】実施例106

N-(2-アミノフェニル)-4-[4-アミノフェニルアセチル]アミノ]ベンズアミド(表-1:化合物番号26)

mp. 219-226°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.46(2H, s), 4.93(4H, br. s), 6.52(2H, d, J=8.1Hz), 6.59(1H, dt, J=1.5, 7.3Hz), 6.77(1H, dd, J=1.4, 7.3Hz), 6.97(1H, dt, J=1.4, 7.3Hz), 6.99(2H, d, J=8.1Hz), 7.15(1H, dd, J=1.5, 7.3Hz), 7.70(2H, d, J=8.8Hz), 7.93(2H, d, J=8.8Hz).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3278, 3032, 1675, 1628, 1516.

### 【0300】実施例107

N-(2-アミノフェニル)-4-[4-メトキシフェニルアセチル]アミノ]ベンズアミド(表-1:化合物番号32)

mp. (amorphous).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.62(2H, s), 3.74(3H, s), 6.90(2H, d, J=8.8Hz), 7.26(2H, d, J=8.8Hz), 7.30(3H, m), 7.39(1H, m), 7.77(2H, d, J=8.8Hz), 7.99(2H, d, J=8.8Hz), 10.26(1H, s), 10.44(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3300, 2759, 1670, 1638, 1514, 1250.

### 【0301】実施例108

N-(2-アミノフェニル)-4-[4-(N,Nジメチルアミノ)フェニルアセチル]アミノ]ベンズアミド(表-1:化合物番号53)

mp. 140°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.04(6H, s), 3.67(2H, s), 7.16(2H, d, J=8.1Hz), 7.29-7.40(6H, m), 7.76(2H, d, J=8.8Hz), 7.99(2H, d, J=8.8Hz), 10.29(1H, s), 10.47(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3244, 2951, 2639, 1647, 1599, 1507.

### 【0302】実施例109

N-(2-アミノフェニル)-4-[4-トリフルオロメチルフェニルアセチル]アミノ]ベンズアミド(表-1:化合物番号43)

mp. (amorphous).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.84(2H, s), 6.89(1H, t, J=7.4Hz), 7.00(1H, d, J=7.4Hz), 7.11(1H, t, J=7.4Hz), 7.25(1H, d, J=7.4Hz), 7.57(2H, d, J=8.8Hz), 7.71(2H, d, J=8.8Hz), 7.73(2H, d, J=8.8Hz), 7.97(2H, d, J=8.8Hz), 9.87(1H, s), 10.54(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3260, 1664, 1605, 1521, 1327, 1119.

### 【0303】実施例110

N-(2-アミノフェニル)-4-[4-(ピリジン-2-イル)アセチルアミノ]ベンズアミド2塩酸塩(表-1:化合物番号174の塩酸塩)

mp. (amorphous).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.60(2H, s), 7.30-7.46(3H, m), 7.56(1H, d, J=7.4Hz), 7.79(2H, d, J=8.8Hz), 7.95(1H, t, J=6.6Hz), 8.01(1H, d, J=7.4Hz), 8.11(2H, d,

J=8.8Hz), 8.49(1H, t, J=7.4Hz), 8.87(1H, d, J=5.1Hz), 10.46(1H, s).

### 【0304】実施例111

N-(2-アミノフェニル)-4-[4-(ピリジン-3-イル)アセチルアミノ]ベンズアミド2塩酸塩(表-1:化合物番号68の塩酸塩)

mp. 182-189°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.12(2H, s), 7.29-7.59(4H, m), 7.80(2H, d, J=8.8Hz), 8.05(1H, m), 8.11(2H, d, J=8.8Hz), 8.57(1H, d, J=8.1Hz), 8.85(1H, d, J=5.2Hz), 8.95(1H, s), 10.25(1H, s), 10.48(1H, s).

### 【0305】実施例112

N-(2-アミノフェニル)-4-[4-(ピリジン-3-イル)プロパノイル]アミノ]ベンズアミド(表-1:化合物番号69)

mp. 184-186°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.80(2H, t, J=7.3Hz), 3.08(2H, t, J=7.3Hz), 6.87(1H, t, J=8.0Hz), 6.99(1H, d, d, J=1.4, 8.0Hz), 7.11(1H, dt, J=1.4, 8.0Hz), 7.25(1H, d, J=8.0Hz), 7.70(2H, d, J=8.8Hz), 7.77(1H, dd, J=5.8, 8.0Hz), 7.96(2H, d, J=8.8Hz), 8.22(1H, d, J=8.0Hz), 8.75(1H, d, J=1.4Hz), 9.83(1H, s), 10.25(1H, s).

### 【0306】実施例113

N-(2-アミノフェニル)-2-クロロ-4-[4-(ピリジン-3-イル)プロパノイル]アミノ]ベンズアミド(表-1:化合物番号123)

mp. (amorphous).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.70(2H, t, J=8.1Hz), 2.96(2H, t, J=7.3Hz), 4.74(2H, br. s), 6.60(1H, t, J=6.6Hz), 6.78(1H, d, J=6.6Hz), 6.95(1H, t, J=6.6Hz), 7.19(1H, dd, J=1.5, 7.3Hz), 7.29(1H, dd, J=5.1, 7.3Hz), 7.66(2H, d, J=8.8Hz), 7.92(2H, d, J=8.8Hz), 8.48(1H, d, J=2.2Hz), 9.37(1H, s), 10.00(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3273, 1675, 1519, 1315, 1181, 852, 747.

### 【0307】実施例114

N-(2-アミノフェニル)-4-[4-(ピリジン-3-イル)メチル-N-トリフルオロアセチルアミノ]アセチルアミノ]ベンズアミド(表-1:化合物番号107)

mp. 145°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.18 and 4.42(total 2H, s), 4.73 and 4.83(total 2H, s), 4.87(2H, br. s), 6.60(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.96(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 7.16(1H, d, J=8.1Hz), 7.35-7.45(1H, m), 7.66(2H, d, J=5.9Hz), 7.70-7.80(1H, m), 7.90-8.00(2H, m), 8.51-8.55(1H, m), 8.58(1H, s), 9.60(1H, br. s), 10.36 and 10.43(total 1H, br. s).

### 【0308】実施例115

N-(2-アミノフェニル)-4-[4-(ピリジン-3-イル)メチルアミノ]アセチルアミノ]ベンズア

### ミド(表-1:化合物番号105)

mp. 160°C(dec.)。

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.30(2H, s), 3.79(2H, s), 4.88(2H, s), 6.60(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.16(1H, d, J=8.1Hz), 7.74(2H, d, J=8.8Hz), 7.80(1H, d, J=7.3Hz), 7.95(2H, d, J=8.1Hz), 8.46(1H, d, J=3.7Hz), 8.57(1H, s), 9.57(1H, s), 10.08(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3298, 1693, 1637, 1602, 1544, 1454, 1262, 848, 762.

### 【0309】実施例116

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メチルオキサモイルアミノ]ベンズアミド(表-1:化合物番号104)

mp. (amorphous).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.43(2H, d, J=6.6Hz), 4.90(2H, br. s), 6.60(1H, dd, J=6.6, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=7.3Hz), 6.97(1H, ddd, J=1.5, 6.6, 7.3Hz), 7.16(1H, d, J=7.3Hz), 7.37(1H, dd, J=4.4, 8.1Hz), 7.73(1H, d, J=8.1Hz), 7.96 and 7.96(4H, AA'BB', J=9.4Hz), 8.47(1H, dd, J=1.5, 5.1Hz), 8.56(1H, d, J=1.5Hz), 9.59(1H, s), 9.67(1H, t, J=6.6Hz), 10.92(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3299, 1644, 1518, 1320, 1119, 748.

### 【0310】実施例117

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メチル-N-ニコチノイルアミノ]アセチルアミノ]ベンズアミド(表-1:化合物番号106)

mp. (amorphous).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.11(major 2H, s), 4.26(minor 2H, s), 4.75(major 2H, s), 4.65(minor 2H, s), 4.88(total 2H, br. s), 6.60(total 1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 6.78(total 1H, d, J=7.3Hz), 6.97(total 1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.15(total 1H, d, J=8.1Hz), 7.41-7.95(total 8H, m), 8.46-8.52(total 1H, m), 8.63-8.70(total 2H, m), 9.59(total 1H, s), 10.22(major 1H, br. s), 10.37(minor 1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3269, 1701, 1637, 1603, 1534, 1506, 1312, 1254, 752.

### 【0311】実施例118

N-(2-アミノフェニル)-4-[4-(ピリジン-3-イル)ブタノイル]アミノ]ベンズアミド(表-1:化合物番号70)

mp. 165-167°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.88-1.99(2H, m), 2.68(2H, t, J=7.3Hz), 2.39(2H, t, J=7.3Hz), 6.78-6.81(1H, m), 6.94-6.99(1H, m), 7.15-7.18(1H, m), 7.34-7.39(1H, m), 7.69-7.72(3H, m), 7.94(2H, d, J=8.8Hz), 8.43-8.48(2H, m).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3291, 1660, 1626, 1308, 1261, 1182, 1027, 825, 747.

### 【0312】実施例119

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メチル-N-メチルアミノ]アセチルアミノ]ベンズアミド(表-1:化合物番号108)

mp. 154-155°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.28(3H, s), 3.27(2H, s), 3.71(2H, s), 4.88(2H, br. s), 6.60(1H, dd, J=6.6, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.16(1H, d, J=8.1Hz), 7.38(1H, dd, J=2.9, 8.1Hz), 7.77(2H, d, J=8.8Hz), 7.75-7.85(1H, m), 7.95(2H, d, J=8.8Hz), 8.47(1H, d, J=1.5Hz), 8.49(1H, s), 9.56(1H, s), 10.02(1H, br. s).

### 【0313】実施例120

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)オキシアセチルアミノ]ベンズアミド(表-1:化合物番号65)

mp. 175-179°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.86(2H, s), 4.90(2H, br. s), 6.60(1H, d, J=7.3, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=7.3Hz), 6.97(1H, dd, J=6.6, 7.3Hz), 7.16(1H, d, J=8.1Hz), 7.34-7.47(2H, m), 7.76(2H, d, J=8.8Hz), 7.98(2H, d, J=8.8Hz), 8.22(1H, d, J=3.6Hz), 8.39(1H, d, J=2.9Hz), 9.60(1H, br. s), 10.40(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3321, 1655, 1530, 1276, 1231, 1068, 757.

### 【0314】実施例121

N-(2-アミノフェニル)-4-[4-(ピリジン-3-イル)-1、4-ジオキソブチルアミノ]ベンズアミド(表-1:化合物番号99)

mp. 190-194°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.08(2H, t, J=6.4Hz), 3.41(2H, t, J=6.4Hz), 4.86(2H, s), 6.59(1H, t, J=5.6Hz), 6.78(1H, d, J=7.9Hz), 6.96(1H, t, J=7.4Hz), 7.15(1H, d, J=7Hz), 7.58(1H, dd, J=4.9, 7.9Hz), 7.70(2H, d, J=8.9Hz), 7.94(2H, d, J=8.9Hz), 8.35(1H, d, J=7.9Hz), 8.81(1H, d, J=4Hz), 9.18(1H, s), 9.56(1H, s), 10.32(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3317, 1691, 1652, 1601, 1522, 1312, 982, 847, 764, 701.

### 【0315】実施例122

N-(2-アミノフェニル)-4-[3-[N-(ピリジン-3-イル)アミノ]-1,3-ジオキソプロピルアミノ]ベンズアミド(表-1:化合物番号94)

mp. 196°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.57(2H, s), 4.87(2H, s), 6.57-6.62(1H, m), 6.76-6.79(1H, m), 6.94-6.99(1H, m), 7.14-7.17(1H, m), 7.33-7.38(1H, m), 7.73(2H, d, J=8.8Hz), 7.97(2H, d, J=8.8Hz), 8.05-8.08(1H, m), 8.27-8.30(1H, m), 8.75-8.76(1H, m), 9.59(1H, s), 10.44(1H, s), 10.47(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3410, 3315, 1685, 1655, 1625, 1536, 1428, 13

62, 1263, 1201, 744.

【O 3 1 6】実施例 1 2 3

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシアセチルアミノ]-3-メチルベンズアミド(表-1:化合物番号102)

mp. 178-181°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.28(3H, s), 4.22(2H, s), 4.71(2H, s), 4.89(2H, br. s), 6.60(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.16(1H, d, J=7.3Hz), 7.43(1H, dd, J=4.4, 8.1Hz), 7.71(1H, d, J=8.1Hz), 7.79-7.89(3H, m), 8.54(1H, dd, J=1.5, 4.4Hz), 8.66(1H, d, J=1.5Hz), 9.36(1H, br. s), 9.60(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3394, 3269, 1683, 1630, 1593, 1521, 1460, 1131, 750, 716.

【O 3 1 7】実施例 1 2 4

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(チオフェン-3-イル)メトキシアセチルアミノ]ベンズアミド(表-1:化合物番号204)

mp. 186-189°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.11(2H, s), 4.63(2H, s), 4.89(2H, br. s), 6.60(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 7.12-7.19(2H, m), 7.53-7.57(2H, m), 7.78(2H, d, J=8.8Hz), 7.95(2H, d, J=8.8Hz), 9.58(1H, br. s), 10.04(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3341, 3248, 1694, 1631, 1611, 1506, 1314, 1126.

【O 3 1 8】実施例 1 2 5

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-メチル-N-(ピリジン-3-イル)メトキシアセチルアミノ]ベンズアミド(表-1:化合物番号103)

mp. 180-183°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.24(3H, s), 4.08(2H, br. s), 4.50(2H, s), 4.94(2H, br. s), 6.60(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.79(1H, d, J=8.1Hz), 6.98(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 8.03(1H, d, J=8.1Hz), 8.48-8.50(2H, m), 9.72(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3395, 3283, 1683, 1639, 1604, 1506, 1459, 1307, 1124.

【O 3 1 9】実施例 1 2 6

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-2-イル)メトキシアセチルアミノ]ベンズアミド(表-1:化合物番号176)

mp. 171-173°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.26(2H, s), 4.74(2H, s), 4.89(2H, br. s), 6.60(1H, dd, J=6.6, 8.1Hz), 6.78(1H, d, J=7.3Hz), 6.97(1H, dd, J=1.5, 7.3, 8.1Hz), 7.16(1H, d, J=7.3Hz), 7.35(1H, dd, J=5.1, 6.6Hz), 7.80(2H, d, J=8.1Hz), 7.80-7.89(1H, m), 7.97(2H, d, J=8.1Hz), 8.59(1H, d, J=4.4Hz), 9.59(1H, br. s), 10.30(1H, br. s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3391, 3258, 1678, 1629, 1593, 1517, 1128, 767, 742.

【O 3 2 0】実施例 1 2 7

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(N-ニコチノイルアミノ)アセチルアミノ]ベンズアミド(表-1:化合物番号97)

mp. 218-220°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.13(2H, d, J=5.9Hz), 4.89(2H, s), 6.59(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.77(1H, d, J=8.1Hz), 6.96(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.15(1H, d, J=7.3Hz), 7.55(1H, dd, J=5.1, 8.1Hz), 7.73(2H, d, J=8.8Hz), 7.96(2H, d, J=8.8Hz), 8.25(1H, d, J=8.1Hz), 8.74(1H, d, J=5.1Hz), 9.07(1H, d, J=1.5Hz), 9.13(1H, t-like, J=5.9Hz), 9.58(1H, s), 10.36(1H, s).

【O 3 2 1】実施例 1 2 8

N-(2-アミノフェニル)-5-[3-(ピリジン-3-イル)プロピオニアミド]ベンゾフラン-2-カルボキシアミド(表-3:化合物番号1)

mp. 267-272°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.51(2H, t, J=7.3Hz), 2.97(2H, t, J=7.3Hz), 6.61(1H, dd, J=8.1, 8.8Hz), 6.80(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 6.99(1H, dd, J=8.1, 8.8Hz), 7.20(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 7.32(1H, dd, J=5.2, 8.1Hz), 7.49(1H, dd, J=1.5, 8.8Hz), 7.61(1H, d, J=8.8Hz), 7.67(1H, s), 7.70(1H, m), 8.15(1H, d, J=1.5Hz), 8.40(1H, dd, J=1.5, 5.2Hz), 8.51(1H, d, J=1.5Hz), 9.84(1H, s), 10.1(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3333, 3272, 1666, 1583, 1561, 1458, 1314, 1247, 1143, 807, 746, 713.

【O 3 2 2】実施例 1 2 9

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-[2-(ピリジン-3-イル)オキシプロピオニル]アミノ]ベンズアミド(表-4:化合物番号2)の合成

(129-1) 実施例47の工程(47-2)で得た化合物0.34g(1.2mmol)、実施例100の工程(100-2)で得た化合物0.34g(1.0mmol)をジクロロメタン(10ml)に溶解し、さらにトリエチルアミン0.5ml(3.6mmol)を加えた。この溶液を氷冷下、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロライド0.21g(1.24mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液を加え、氷冷下さらに2時間攪拌した。飽和重曹水を加え中和した後、水で希釈してクロロホルムで抽出した。

【O 3 2 3】有機層を饱和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製することにより、N-[2-(N-tert-ブロキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-[N-[2-(ピリジン-3-イル)オキシプロピオニル]アミノ]ベンズアミド0.68gを1,3-ジメチル-2-イミダゾリ

ノンの混合物として得た。

1H-NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.52(9H, s), 1.70(3H, d, J=6.6Hz), 4.84(1H, q, J=6.6Hz), 6.89(1H, br. s), 7.12-7.31(6H, m), 7.68(2H, d, J=8.8Hz), 7.79(1H, d, J=8.1Hz), 7.96(2H, d, J=8.8Hz), 8.34(1H, d, J=2.9, 2.9Hz), 8.43(1H, d, J=1.5Hz), 9.25(1H, br. s).

【0324】(129-2) 工程(129-1)で得た化合物O. 68gのジクロロメタン(5m1)溶液に室温で15% (v<sub>o</sub>l/v<sub>o</sub>l) トリフルオロ酢酸・ジクロロメタン溶液(10m1)を加え室温で4.5時間攪拌した。飽和重曹水を加え中和した後ジクロロメタンを留去した。この溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得た残渣にメタノールおよびジイソプロピルエーテルを加え析出した沈殿を濾取、乾燥することにより、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-(ピリジン-3-イル)オキシプロピオニル)アミノ]ベンズアミドO. 22g (2 steps, 収率58%)を乳白色固体として得た。

mp. 193-196°C.

1H-NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.60(3H, d, J=6.6Hz), 4.88(2H, br. s), 5.04(1H, q, J=6.6Hz), 6.60(1H, dd, J=6.6, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.15(1H, d, J=7.3Hz), 7.32-7.39(2H, m), 7.75(2H, d, J=8.8Hz), 7.96(2H, d, J=8.1Hz), 8.20(1H, dd, J=1.5, 3.7Hz), 8.35(1H, d, J=2.1Hz), 9.59(1H, br. s), 10.44(1H, br. s).

### 【0325】実施例130

N-(2-アミノフェニル)-4-[ (ピリジン-3-イル) メトキシアセチルアミノ]ベンズアミド(表-1: 化合物番号101)の合成

(130-1) 水素化ナトリウム(60%油懸濁状)4.4g(110mmol)のTHF(300m1)懸濁液に、室温で3-ピリジンメタノール10.91g(100mmol)のTHF(20m1)溶液を滴下した後、室温で2時間攪拌した。得られた白色懸濁液を氷冷し、内温10~12°Cを保ちながらプロモ酢酸tert-ブチル19.51g(100mmol)のTHF(20m1)溶液を滴下した。この懸濁液を室温まで昇温させながら3時間攪拌した後、一晩放置した。水および飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1→酢酸エチル)で精製し、(ピリジン-3-イル)メトキシアセチルエステル7.56g(33.8%)を茶色油状物として得た。

【0326】1H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.49(9H, s), 4.03(2H, s), 4.64(2H, s), 7.30(1H, dd, J=4.9, 7.3Hz), 7.76(1H, d, J=7.3Hz), 8.56(1H, d, J=4.9Hz), 8.60(1

H, s).

(130-2) 工程(130-1)で得た化合物3. 5g(15.7mmol)に氷冷下トリフルオロ酢酸(12m1)を加えた後、室温で6時間攪拌した。その後トリフルオロ酢酸を一部留去し(ピリジン-3-イル)メトキシアセチルエチルとトリフルオロ酢酸の混合物6.5gを得た。これにジクロロメタン(70m1)を加え溶解させた後、ピリジン(25m1)を加えた。さらに実施例100の工程(100-2)で得られた化合物4. 26g(13mmol)を加えた。氷冷下、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロライド2.37g(14.0mmol)のジクロロメタン(20m1)溶液を30分かけて徐々に滴下した。

【0327】氷冷下さらに5時間攪拌した後、飽和重曹水を加え、室温で発泡が止まるまで攪拌した。クロロホルムで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル: メタノール=10:1)で精製して、N-[2-(N-tert-ブトキシアセチルアミノ)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシアセチルアミノ]ベンズアミド4.78g(収率62%)をDMI(1,3-ジメチル-2-イミダゾリノン)との1:1(mol)混合物として得た。

1H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.51(9H, s), 4.15(2H, s), 4.70(2H, s), 6.92(1H, br. s), 7.15-7.29(3H, m), 7.37(1H, dd, J=7.3, 5.1Hz), 7.67(2H, d, J=8.8Hz), 7.71-7.79(2H, m), 7.96(2H, d, J=8.8Hz), 8.41(1H, s), 8.62-8.66(2H, m), 9.23(1H, br. s).

【0328】(130-3) 工程(130-2)で得られた化合物2.39g(4.0mmol)のジクロロメタン(28m1)溶液に15% (v<sub>o</sub>l/v<sub>o</sub>l) トリフルオロ酢酸・ジクロロメタン溶液(55m1)を加え室温で7時間攪拌した。飽和重曹水を加え、中和した後に水を加え室温で攪拌した。反応混合物を酢酸エチル-メチルエチルケトン(2:1)、酢酸エチル-THF(2:1)、酢酸エチルで順に抽出し、全有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を濃縮し、得られた残渣にメタノールおよびジイソプロピルエーテルを加え析出した固体を濾取、乾燥することにより、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシアセチルアミノ]ベンズアミド1.29g(収率85.6%)を茶褐色固体として得た。

【0329】1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.19(2H, s), 4.68(2H, s), 4.90(2H, br. s), 6.60(1H, ddd, J=1.5, 7.3, 8.1Hz), 6.78(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 6.97(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 7.15(1H, d, J=7.3Hz), 7.42(1H, dd, J=4.4, 8.1Hz), 7.77(2H, d, J=8.8Hz), 7.85(1H, d, J=7.3Hz), 7.96(2H, d, J=8.8Hz), 8.54(1H, dd, J=1.5, 5.1Hz), 8.63(1

H, s), 9.58(1H, s), 10.09(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3403, 3341, 3250, 1694, 1630, 1610, 1506, 1314, 1259, 1118, 764.

### 【0330】実施例131

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-[2-(ピリジン-3-イル)メトキシプロピオニル]アミノ]ベンズアミド(表-4:化合物番号1番)

(131-1) 水素化ナトリウム(60%油状懸濁)1.24g(31mmol)を乾燥THF(90ml)に懸濁させた後、室温で3-ピリジンメタノール3.27g(30mmol)の乾燥THF(10ml)溶液を5分間かけて滴下した。得られた白色懸濁液を1時間室温で攪拌したのち、室温で2-ブロモプロピオニ酸tert-ブチルエステル6.27g(30mmol)の乾燥THF(10ml)溶液を5分間かけて滴下した。室温で11.5時間攪拌した。水を加えた後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製することにより(ピリジン-3-イル)メトキシ酢酸tert-ブチルエステル4.01g(収率56.3%)を茶褐色油状物として得た。

1H-NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.42(3H, d, J=7.3Hz), 1.50(9H, s), 3.96(1H, q, J=6.6Hz), 4.47, 4.69(2H, ABq, J=11.0Hz), 7.29(1H, dd, J=5.1, 8.1Hz), 7.75(1H, d, J=8.1Hz), 8.50(1H, d, J=4.4Hz), 8.60(1H, s).

【0331】(131-2) 工程(131-1)で得た化合物1.09g(4.59mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液にトリフルオロ酢酸(8ml)を加え室温で9.5時間攪拌した。溶媒を留去して得た残渣にジクロロメタン(25ml)を加え、さらにピリジン(3ml)を加えた。氷冷下、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリジニウムクロライド0.70g(4.1mmol)のジクロロメタン(8ml)溶液を滴下した後、30分間攪拌した。この溶液に実施例100の工程(100-2)で得た化合物0.98g(3.0mmol)のジクロロメタン(20ml)-ピリジン(10ml)溶液を氷冷下15分かけて徐々に滴下した後、室温まで昇温させながら8時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後、水で希釈してクロロホルムで抽出した。

【0332】有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール=8:1)で精製する事により、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-[N-[2-(ピリジン-3-イル)メトキシプロピオニル]アミノ]ベンズアミド1.19gを1,3-ジメチル-2-イミダゾリノンとの2:3(モル比)混合物として得た。

1H-NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.51(9H, s), 1.54(3H, d, J=6.6Hz), 4.13(1H, q, J=6.6Hz), 4.65, 4.71(2H, ABq, J=

11.7Hz), 7.12-7.18(2H, m), 7.28-7.37(3H, m), 7.65(2H, d, J=8.1Hz), 7.73(2H, br. d, J=5.9Hz), 7.96(2H, d, J=8.8Hz), 8.59-8.64(3H, m), 9.39(1H, br. s).

【0333】(131-3) 工程(131-2)で得た化合物1.19g(1.8mmol)のジクロロメタン(10ml)溶液に15%(v<sub>o</sub>1/v<sub>o</sub>1)トリフルオロ酢酸・ジクロロメタン溶液(20ml)を加え、室温で4.5時間攪拌した。飽和重曹水中にあけた後、ジクロロメタンを濃縮して得られた水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣にメタノールおよびジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥することによりN-(2-アミノフェニル)-4-[N-[2-(ピリジン-3-イル)メトキシプロピオニル]アミノ]ベンズアミド5.85mgを淡褐色固体として得た。

### 【0334】mp. 144-148°C.

1H-NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.40(3H, d, J=6.6Hz), 4.14(1H, q, J=6.6Hz), 4.56 and 4.65(2H, ABq, J=11.8Hz), 4.89(2H, br. s), 6.60(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, dd, J=6.6, 7.3Hz), 7.16(1H, d, J=7.3Hz), 7.40(1H, dd, J=4.4Hz, 7.3Hz), 7.78-7.85(3H, m), 7.97(2H, d, J=8.8Hz), 8.52(1H, dd, J=1.5, 5.1Hz), 8.61(1H, d, J=2.1Hz), 9.60(1H, s), 10.15(1H, s).

### 【0335】実施例132

N-(2-アミノフェニル)-4-(N-ベンジルアミノ)カルボニルベンズアミド(表-1:化合物番号8番)の合成

(132-1) テレフタル酸モノメチル13.0g(72.2mmol)のトルエン(100ml)懸濁液にチオニルクロライド(10ml)を室温で滴下した。80°Cで3時間攪拌した後、溶媒および過剰のチオニルクロライドを留去した。得られた残渣をジオキサン(100ml)に懸濁させた後、2-ニトロアニリン9.98g(72.2mmol)を加え、4時間加熱還流した。

【0336】冷却後、溶媒を留去し、得られた残渣をメタノールで洗浄することにより、N-(2-ニトロフェニル)-4-メトキシカルボニルベンズアミド20.3g(収率93.7%)を黄色固体として得た。

1H-NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.91(3H, s), 7.43-7.49(1H, m), 7.76-7.78(2H, m), 8.03(1H, d, J=8.1Hz), 8.08(2H, d, J=8.8Hz), 8.14(2H, d, J=8.8Hz), 10.94(1H, s).

【0337】(132-2) 工程(132-1)で得られた化合物4.24g(14.12mmol)のTHF(50ml)-メタノール(50ml)混合溶液に、窒素気流下10%Pd/C 0.4gを加えた後、水素気流下で1.5時間攪拌した。触媒をろ過後、溶媒を留去し、得られた残渣をメタノールで洗浄することによりN-(2-アミノフェニル)-4-メトキシカルボニルベンズアミド3.4g(収率87.5%)を淡黄色固体と

して得た。

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.90(3H, s), 4.95(2H, s), 6.60(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 6.78(1H, d, J=7.3Hz), 6.99(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 7.17(1H, d, J=7.3Hz), 8.08(2H, d, J=8.1Hz), 8.11(2H, d, J=8.1Hz), 9.85(1H, s)

【0338】(132-3) 工程(132-2)で得られた化合物2. 71g (10.0mmol) のジオキサン(100ml)-水(50ml)溶液に5%水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下で加えた後、さらにジテート-ブチルジカルボネート2.62g (12.0mmol) のジオキサン(40ml)溶液を滴下した。室温で4時間攪拌後、一晩放置した。飽和食塩水及び酢酸エチルを加え二層に分離した後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄した後、乾燥、溶媒を留去して得られた残渣をメタノールで洗浄することにより、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-メトキシカルボニルベンズアミド3.54g (収率95.7%) を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.44(9H, s), 3.90(3H, s), 7.12-7.24(2H, m), 7.55-7.58(2H, m), 8.09(2H, d, J=8.8Hz), 8.10(2H, d, J=8.8Hz), 8.72(1H, s), 10.00(1H, s).

【0339】(132-4) 工程(132-3)で得た化合物3.00g (8.10mmol) のメタノール(50ml)-0.5規定水酸化リチウム水溶液(25ml)懸濁液を40℃で5時間加温攪拌した。メタノールを留去した後、得られた残渣に1規定塩酸水溶液を加え、さらに酢酸エチルで抽出した。有機層を少量の水及び飽和食塩水で洗浄した後、乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をメタノールで洗浄することにより、テレフタル酸モノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノアニリド2.24g (収率77.6%) を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.45(9H, s), 7.12-7.21(2H, m), 7.53-7.58(2H, m), 8.06(2H, d, J=8.8Hz), 8.10(2H, d, J=8.8Hz), 8.71(1H, s), 9.97(1H, s).

【0340】(132-5) 工程(132-4)で得た化合物0.20g (0.56mmol) のジクロロメタン(4ml)懸濁液にベンジルアミン0.14g (1.3mmol) を加え、さらにトリエチルアミン0.21ml (1.5mmol) を加えた。この溶液に氷冷下2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウムクロライド0.25g (1.48mmol) を加え、さらに氷冷下1時間、室温で1時間攪拌した。クロロホルムで希釈した後、水を加え、水層をクロロホルムで抽出した。

【0341】有機層を飽和食塩水洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、

得られた固体をエチルエーテルで洗浄することにより、N-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-4-(N-ベンジルアミノ)カルボニルベンズアミド2.79mg (収率6.2.6%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.45(9H, s), 4.52(2H, d, J=5.8Hz), 7.13-7.28(4H, m), 7.34-7.35(3H, m), 7.56(2H, d, J=8.1Hz), 8.05(4H, s), 8.71(1H, br. s), 9.23(1H, t), 9.94(1H, s).

【0342】(132-6) 工程(132-5)で得た化合物1.51mg (0.339mmol) に4規定塩酸-ジオキサン溶液(5ml)を室温で加え、4時間攪拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチル/飽和重曹水で分離し、析出した沈殿を除いた後に水層をさらに酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得た残渣にエチルエーテルを加え、析出した沈殿を濾取、乾燥することによりN-(2-アミノフェニル)-4-(N-ベンジルアミノ)カルボニルベンズアミド7.8mg (収率6.7%) を白色固体として得た。

mp. 239-241℃(dec.).

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.51(2H, s), 4.93(2H, br. d), 6.60(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.95(1H, dd, J=7.3, 8.3Hz), 7.18(1H, d), 7.23-7.35(5H, m), 8.01(2H, d, J=8.8Hz), 8.07(2H, d, J=8.8Hz), 9.22(1H, br. t), 9.81(1H, br. s).

【0343】実施例132と同様の方法により、実施例133の化合物を合成した。以下に、化合物の融点(m.p.)、<sup>1</sup>H NMR、IRの測定値を示す。

【0344】実施例133

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-フェニルエチル)アミノ]カルボニルベンズアミド(表-1: 化合物番号9)

mp. 237-240℃(dec.).

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.87(2H, t, J=7.3Hz), 3.51(2H, dt, J=5.9, 7.3Hz), 4.94(2H, br. s), 6.60(1H, d, d, J=7.3, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=7.3Hz), 6.98(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 7.15-7.34(6H, m), 7.93(2H, d, J=8.1Hz), 8.04(2H, d, J=8.1Hz), 8.73(1H, t, J=5.1Hz), 9.76(1H, br. s). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3396, 3320, 1625, 1602, 1539, 1458, 1313, 699.

【0345】実施例134

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-ニトロフェノキシアセチル)アミノ]ベンズアミド(表-1: 化合物番号54)の合成

(134-1) 実施例100の工程(100-2)で得られた化合物3g (9.2mmol)、4-ニトロフェノキシ酢酸2.16g (11.0mmol) のDMF溶液(7ml)にジシクロヘキシルカルボジイミド2.82g (13.8mmol) のDMF溶液(5ml)、

触媒量のN,N-ジメチルアミノピリジンを加え1日間搅拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え、不溶物をセライト濾過し、溶媒を留去した。

【0346】得られた残留物をクロロホルムから再結晶し、N-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-[(4-ニトロフェノキシアセチル)アミノ]ベンズアミド2.34g(収率50%)を得た。

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.45(9H, s), 4.97(2H, s), 7.12-7.26(3H, m), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.53(1H, d, J=2.2, 7.3Hz), 7.79(2H, d, J=8.8Hz), 7.95(2H, d, J=8.8Hz), 8.25(2H, d, J=8.8Hz), 8.71(1H, s), 9.79(1H, s), 10.52(1H, s).

【0347】(134-2) 工程(134-1)で得られた化合物O.7g(1.38mmol)のアセトニトリル溶液(10ml)に室温でヨードトリメチルシリラン1.26ml(8.85mmol)を加え、2時間搅拌した。反応終了後、溶媒を濃縮し、酢酸エチルを加え20分間搅拌し、析出した結晶を濾取した。得られた結晶をメチルエチルケトンに溶解し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残留物を酢酸エチルで洗浄し、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-ニトロフェノキシアセチル)アミノ]ベンズアミド0.22g(収率39%)を白色結晶として得了。

【0348】mp. 212-215°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.97(2H, s), 6.88(1H, t, J=7.3Hz), 6.99(1H, d, J=7.3Hz), 7.11(1H, t, J=7.3Hz), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.24(1H, m), 7.77(2H, d, J=8.8Hz), 8.00(2H, d, J=8.8Hz), 8.25(2H, d, J=8.8Hz), 9.89(1H, s), 10.52(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3382, 3109, 1650, 1591, 1508, 1341.

【0349】実施例135

N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-アミノフェノキシアセチル)アミノ]ベンズアミド(表-1:化合物番号55)の合成

実施例134の工程(134-1)で得られた化合物1.41g(2.78mmol)のメタノール(15ml)-THF(25ml)溶液に10%Pd-Cを加え水素雰囲気下室温で1時間搅拌した。反応終了後、触媒を濾過し溶媒を濃縮後、ジイソプロピルエーテルでスラッジングして、N-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-[(4-アミノフェノキシアセチル)アミノ]ベンズアミド1.1gを得た。

【0350】これをアセトニトリル15mlに溶解し、ヨードトリメチルシリラン0.74ml(5.20mmol)を加え、室温で3時間搅拌した。反応終了後、溶媒を濃縮しメチルエチルケトンで洗浄して、N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-アミノフェノキシアセチ

ル)アミノ]ベンズアミド0.86g(収率83%)を得た。

mp. (amorphous).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.82(2H, s), 7.13(2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.48(6H, m), 7.82(2H, d, J=8.8Hz), 8.03(2H, d, J=8.8Hz), 10.34(1H, s), 10.46(1H, s). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2873, 2590, 1680, 1602, 1505, 1243.

【0351】実施例136

N-(2-アミノフェニル)-4-(5-フェノキシメチル-1,3-オキサゾリン-2-オン-3-イル)ベンズアミド(表-2:化合物番号1)の合成(136-1) 4-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)安息香酸t-ブチルエステル0.7g(2.14mmol)1)のTHF溶液(10ml)に、-78°Cでn-ブチルリチウム1.33ml(2.25mmol)を5分間かけて滴下した。同温でさらに1.5時間搅拌した後、フェニルグリシドール0.31ml(2.29mmol)1)を加え同温で更に1時間搅拌した。室温で1日間放置した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をエーテルから再結晶し、N-[4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル]-5-フェノキシメチル-1,3-オキサゾリン-2-オン0.31g(収率39%)を得た。

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.53(9H, s), 3.97(1H, dd, J=6.0, 8.8Hz), 4.23-4.34(3H, m), 5.11(1H, m), 6.94-7.00(3H, m), 7.31(2H, m), 7.71(2H, d, J=8.8Hz), 7.93(2H, d, J=8.8Hz).

【0352】(136-2) 工程(136-1)の化合物O.26g(0.704mmol)のアセトニトリル溶液(4ml)にトリメチルシリルアイオダイド0.15ml(1.05mmol)を加え、室温で2時間搅拌した。反応終了後、溶媒を濃縮し得られた濃縮物を酢酸エチル-メチルエチルケトンでスラッジングし、N-(4-カルボキシフェニル)-5-フェノキシメチル-1,3-オキサゾリン-2-オン0.2g(収率91%)を得た。

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.98(1H, dd, J=6.6, 9.6Hz), 4.23-4.34(3H, m), 5.10(1H, m), 6.94-6.99(3H, m), 7.30(2H, t, J=8.1Hz), 7.72(2H, d, J=8.8Hz), 7.98(2H, d, J=8.8Hz), 12.85(1H, s).

【0353】(136-3) 工程(136-2)の化合物O.15g(0.479mmol)の塩化メチレン溶液(7ml)に触媒量のDMFを加えた後、オキザリルクロライド0.12ml(1.40mmol)を加え室温で2時間搅拌した。次に溶媒を濃縮し、トルエンで2回共沸した後塩化メチレン(4ml)に溶解し、氷冷下実施例1の工程(1-2)の化合物O.105g(0.504mmol)、ピリジン0.12g(1.52mmol)の塩化メチレン溶液(1ml)を加えた

後、室温に昇温し1時間搅拌した。反応終了後、水を加えクロロホルムで2回抽出し、有機層を饱和食塩水で洗净した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をイソプロピルエーテルでスラッジングし、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-(5-フェノキシメチル-1,3-オキサゾリン-2-オン-3-イル)ベンズアミド0.25g(定量的)を得た。

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.52(9H, s), 4.11(1H, dd, J=5.9, 6.6Hz), 4.21-4.27(3H, m), 5.01(1H, m), 6.84(1H, br. s), 6.91(2H, d, J=8.8Hz), 7.01(1H, t, J=7.4Hz), 7.12-7.34(5H, m), 7.68(2H, d, J=8.8Hz).

【0354】(136-4) 工程(136-3)の化合物0.22g(0.437mmol)のアセトニトリル溶液(4ml)に室温でトリメチルシリルアイオダイド0.1ml(0.703mmol)を加え2時間搅拌した。饱和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残留物をメタノールから再结晶し、N-(2-アミノフェニル)-4-(5-フェノキシメチル-1,3-オキサゾリン-2-オン-3-イル)ベンズアミド0.13g(收率74%)を白色結晶として得た。mp. 165-170°C(dec.)。

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.01(1H, dd, J=6.6, 9.6Hz), 4.28-4.34(3H, m), 5.12(1H, m), 5.23(2H, br. s), 6.64(1H, t, J=7.4Hz), 6.81(1H, d, J=8.1Hz), 6.95-7.00(3H, m), 7.18(1H, d, J=6.6Hz), 7.31(2H, t, J=8.1Hz), 7.72(2H, d, J=8.8Hz), 8.05(2H, d, J=8.8Hz), 9.69(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3393, 1740, 1610, 1508, 1253.

【0355】実施例136と同様の方法により、実施例137から143の化合物を合成した。以下に、化合物の化合物の融点(mp.)、1H NMR、IRの测定値を示す。

【0356】実施例137

N-(2-アミノフェニル)-4-[5-(4-ニトロフェノキシ)メチル-1,3-オキサゾリン-2-オン-3-イル]ベンズアミド(表-2:化合物番号2)

mp. 162-164°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.97(1H, dd, J=6.6, 9.5Hz), 4.10(1H, dd, J=5.1, 11.0Hz), 4.17(1H, dd, J=3.7, 11.0Hz), 4.27(1H, t, J=8.8Hz), 6.53-6.80(6H, m), 6.97(1H, t, J=8.1Hz), 7.16(1H, d, J=6.6Hz), 7.72(2H, d, J=8.8Hz), 8.04(2H, d, J=8.8Hz), 9.65(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3356, 2365, 1741, 1609, 1510, 1247.

【0357】実施例138

N-(2-アミノフェニル)-4-(5-ベンジルオキシメチル-1,3-オキサゾリン-2-オン-3-イル)ベンズアミド 塩酸塩(表-2:化合物番号3の塩酸塩)

mp. 181-183°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.69(1H, dd, J=5.2, 11.

0Hz), 3.76(1H, dd, J=3.7, 11.0Hz), 3.91(1H, dd, J=5.9, 8.8Hz), 4.59(2H, s), 4.93(1H, m), 7.26-7.41(8H, m), 7.51(1H, m), 7.74(2H, d, J=8.8Hz), 8.15(2H, d, J=8.8Hz), 10.42(1H, s).

【0358】実施例139

N-(2-アミノフェニル)-4-[5-(ピリジン-3-イル)オキシメチル-1,3-オキサゾリン-2-オン-3-イル]ベンズアミド(表-2:化合物番号4)

mp. 199-201°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.01(1H, dd, J=6.6, 8.8Hz), 4.28-4.46(3H, m), 4.96(2H, br. s), 5.14(1H, m), 6.61(1H, t, J=7.4Hz), 6.79(1H, d, J=7.4Hz), 6.98(1H, t, J=7.4Hz), 7.16(1H, d, J=7.4Hz), 7.36(1H, dd, J=4.4, 8.1Hz), 7.44(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2815, 2631, 2365, 1752, 1610, 1520, 1225.

【0359】実施例140

N-(2-アミノフェニル)-4-[5-(ピリジン-3-イル)メチルオキシメチル-1,3-オキサゾリン-2-オン-3-イル]ベンズアミド(表-2:化合物番号5)

mp. 160-164°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.73(1H, dd, J=5.2, 11.7Hz), 3.79(1H, dd, J=2.9, 11.7Hz), 3.91(1H, dd, J=5.9, 8.8Hz), 4.21(1H, t, J=8.8Hz), 4.62(2H, s), 4.91(3H, br. s), 6.60(1H, t, J=7.4Hz), 6.78(1H, d, J=7.4Hz), 6.98(1H, t, J=7.4Hz), 7.16(1H, d, J=7.4Hz), 7.38(1H, dd, J=4.4, 7.4Hz), 7.69(2H, d, J=8.8Hz), 7.71(1H, m), 8.03(2H, d, J=8.8Hz), 8.51(1H, dd, J=1.5, 4.4Hz), 8.54(1H, d, J=1.5Hz), 9.65(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3368, 1742, 1648, 1608, 1492, 1226.

【0360】実施例141

N-(2-アミノフェニル)-4-[5-(3-ニトロフェノキシ)メチル-1,3-オキサゾリン-2-オン-3-イル]ベンズアミド(表-2:化合物番号6)

mp. 230°C(dec.).

1H NMR(270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.04(1H, t, J=8.8Hz), 4.32(1H, t, J=8.8Hz), 4.41-4.53(2H, m), 4.91(2H, s), 5.15(1H, m), 6.61(1H, t, J=7.4Hz), 6.79(1H, d, J=7.4Hz), 6.98(1H, t, J=7.4Hz), 7.16(1H, d, J=7.4Hz), 7.46(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 7.61(1H, t, J=8.1Hz), 7.71-7.79(3H, m), 7.87(1H, d, J=8.1Hz), 8.06(2H, d, J=8.8Hz), 9.66(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3363, 3095, 2365, 1741, 1608, 1529.

【0361】実施例142

N-(2-アミノフェニル)-4-[5-(ピリジン-2-イル)メチルオキシメチル-1,3-オキサゾリン-2-オン-3-イル]ベンズアミド(表-2:化合物番号7)

mp. 172-174°C.

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.79(1H, dd, J=5.2, 11.0Hz), 3.85(1H, dd, J=2.9, 11.0Hz), 3.95(1H, dd, J=6.6, 9.6Hz), 4.23(1H, t, J=9.6Hz), 4.67(2H, s), 4.90(2H, s), 4.95(1H, m), 6.60(1H, t, J=7.4Hz), 6.78(1H, d, J=7.4Hz), 6.97(1H, t, J=7.4Hz), 7.16(1H, d, J=7.4Hz), 7.29(1H, dd, J=5.2, 6.6Hz), 7.40(1H, d, J=6.6Hz), 7.70(2H, d, J=8.8Hz), 7.78(1H, dt, J=2.2, 7.4Hz), 8.03(2H, d, J=8.8Hz), 8.51(1H, d, J=4.4Hz), 9.64(1H, s).

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3369, 1743, 1651, 1608, 1492, 1283.

#### 【0362】実施例143

N-(2-アミノフェニル)-4-[5-(ピリジン-2-イル)オキシメチル]-1,3-オキサゾリン-2-オン-3-イル]ベンズアミド(表-2:化合物番号8)

mp. (amorphous).

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.96(1H, dd, J=5.9, 9.6Hz), 4.21-4.40(3H, m), 4.90(2H, s), 5.03(1H, m), 6.28(1H, t, J=6.6Hz), 6.43(1H, d, J=9.6Hz), 6.60(1H, t, J=6.6Hz), 6.78(1H, d, J=6.6Hz), 6.97(1H, t, J=7.4Hz), 7.15(1H, d, J=6.6Hz), 7.46(1H, dt, J=7.4, 1.5Hz), 7.67(2H, d, J=8.8Hz), 7.69(1H, m), 8.03(2H, d, J=8.8Hz), 9.64(1H, s).

#### 【0363】実施例144

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-[3-[(ピリジン-3-イル)メチルアミノ]シクロブテン-1,2-ジオン-4-イル]アミノメチル]ベンズアミド(表-2:化合物番号9)

(144-1) 3,4-ジ-n-ブトキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオン 0.073g (0.323mmol) のTHF溶液(2mL)に実施例1の工程(1-4)の化合物0.1g (0.293mmol)を加え4時間攪拌した後、さらに3-アミノメチルピリジン0.033mL (0.327mmol)を加え1日間反応した。反応終了後、水を加えメチルエチルケトンで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。

【0364】得られた残留物をメタノールでスラッジングしてN-[2-(N-tert-ブトキカルボニルアミノ)フェニル]-4-[N-[3-[(ピリジン-3-イル)メチルアミノ]シクロブテン-1,2-ジオン-4-イル]アミノメチル]ベンズアミド 0.12g (収率7.8%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.44(9H, s), 4.75-4.81(4H, m), 7.15(1H, dt, J=2.2, 7.4Hz), 7.20(1H, dt, J=2.2, 7.4Hz), 7.40(1H, dd, J=2.2, 7.4Hz), 7.47(2H, d, J=8.1Hz), 7.54(2H, dd, J=2.2, 7.4Hz), 7.73(1H, m), 7.94(2H, d, J=8.1Hz), 8.50(1H, m), 8.55(1H, d, J=1.5Hz), 8.67(1H, s), 9.82(1H, s).

【0365】(144-2) 工程(144-1)の化合物0.1g (0.19mmol)のジオキサン(4m

l) -メタノール(1mL)溶液に4規定塩酸-ジオキサン(4mL)を加え2時間反応した。反応終了後、溶媒を濃縮し飽和重曹水で中和後、メチルエチルケトンを加え、得られた結晶を濾取してN-(2-アミノフェニル)-4-[N-[3-[(ピリジン-3-イル)メチルアミノ]シクロブテン-1,2-ジオン-4-イル]アミノメチル]ベンズアミド 0.04g (収率4.9%)を得た。

mp. 230°C.

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.76(2H, s), 4.79(2H, s), 4.90(2H, s), 6.60(1H, t, J=7.4Hz), 6.78(1H, d, J=7.4Hz), 6.97(1H, t, J=7.4Hz), 7.16(1H, d, J=7.4Hz), 7.39(1H, m), 7.43(2H, d, J=8.1Hz), 7.73(1H, d, J=8.1Hz), 7.97(2H, d, J=8.1Hz), 7.99(1H, br. s), 8.51(1H, d, J=8.1Hz), 8.55(1H, s), 9.64(1H, s).

#### 【0366】実施例145

N-(2-アミノフェニル)-4-[3-[(ピリジン-3-イル)メチルイミダゾリン-2-オン-1-イル]メチルベンズアミド(表-2:化合物番号10番)(145-1) エチレン尿素 4.92g (5.7mmol), メチル 4-ブロモメチルベンゾエート 5.73g (2.5mmol)、ヨウ化 テトラノルマルプチルアンモニウム 1.85g (5.0mmol)のDMF(30mL)溶液に炭酸カリウム 7.88g (5.7mmol)を加え、80°Cで5時間加熱攪拌した。

【0367】放冷後、固体分を濾取した後酢酸エチルで固体分を洗浄した。濾液を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製して得られた淡黄色油状物にジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥することにより、N-(4-メトキシカルボニルフェニルメチル)イミダゾリン-2-オン 3.36g (収率57.4%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.28-3.35(2H, m), 3.41-3.47(2H, m), 3.92(3H, s), 4.42(2H, s), 4.61(1H, br. s), 7.35(2H, d, J=8.1Hz), 8.01(2H, d, J=8.1Hz).

【0368】(145-2) 3-クロロメチルピリジン塩酸塩 2.05g (1.2.5mmol)に飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得た残渣にトルエンを加え共沸し、さらに得られた残渣にDMF(5mL)を加えた後、ヨウ化 テトラノルマルプチルアンモニウム 0.37g (1.0mmol)を加え、ベンジルハライドのDMF溶液を調製した。水素化ナトリウム(6.0%油状懸濁) 0.30g (7.5mmol)のDMF(5mL)懸濁液に室温で、工程(145-1)で得た化合物 1.17g (5.0mmol)のDMF(1.0mL)溶液を徐々に滴下した後、室温で30分攪拌した。この溶液に先に調製したベンジルハライド溶液を加えた後、80°Cで7時間加熱攪拌した。

【0369】一晩室温で放置した。DMFを濃縮した後、酢酸エチル及び水を加え分離した。さらに水層を酢酸エチル-メチルエチルケトン(2:1)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、N-(4-メトキシカルボニルフェニルメチル)-N'-(ピリジン-3-イル)メチルイミダゾリン-2-オノン<sub>1</sub> 1.7g(収率72.3%)を茶色油状物として得た。

1H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.20(4H, s), 3.92(3H, s), 4.44(2H, s), 4.46(2H, s), 7.27-7.36(3H, m), 7.64-7.69(1H, m), 8.01(2H, d, J=8.1Hz), 8.53-8.56(2H, m).

【0370】(145-3) 工程(145-2)で得た化合物0.55g(1.7mmol)のメタノール(8mL)-水(8mL)溶液に室温で水酸化リチウム1水和物11.0mg(2.62mmol)を加え50℃で1.5時間加熱攪拌した後、さらに水酸化リチウム1水和物0.05g(1.2mmol)を加え、50℃で1.5時間攪拌した。10%塩酸水溶液を用いて酸性(pH3~4)にしたのち、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで2回、酢酸エチル-メチルエチルケトン(1:1)で1回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去して得た残渣を乾燥することにより4-[3-(ピリジン-3-イル)メチルイミダゾリン-2-オノン-1-イル]メチル安息香酸0.32g(収率61%)を茶色油状物として得た。

1H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.17(2H, s), 3.20(2H, s), 4.36(2H, s), 4.38(2H, s), 7.35-7.42(3H, m), 7.68(1H, dd, J=6.6Hz), 7.92(2H, d, J=8.1Hz), 8.51(2H, m).

【0371】(145-4) 工程(145-3)で得た化合物0.31g(1.0mmol)のジクロロメタン(1.2mL)溶液に室温でオキザリルクロライド0.3mL(3.5mmol)を滴下した後室温で30分、40℃で1.5時間攪拌した。溶媒を留去した後トルエンで共沸し、ジクロロメタン10mLに懸濁した。この反応懸濁液を氷冷した後、実施例1の工程(1-2)の化合物0.21g(1.0mmol)のジクロロメタン(2mL)-ピリジン(2mL)溶液を滴下した。室温まで昇温させながら攪拌した後、室温で一晩放置した。飽和重曹水を加えた後クロロホルムで抽出した。

【0372】有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール=20:1)で精製することによりN-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-4-[3-(ピリジン-3-イル)メチル]イミダゾリン-2-オノン-1-イルメチルイミダゾリン-2-オノン-1-イル]メチルベンズアミド0.10g(収率20%)を茶色油状物として得た。

1H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.52(9H, s), 3.20(4H, s), 4.45(2H, s), 4.48(2H, s), 6.75(1H, br. s), 7.15-7.4

0(5H, m), 7.65-7.70(2H, m), 7.83(1H, d, J=7.3Hz), 7.94(2H, d, J=8.1Hz), 8.50-8.60(3H, br. m).

【0373】(145-5) 工程(145-4)で得た化合物100mg(0.20mmol)をジオキサン(2mL)に溶解した後、4規定塩酸-ジオキサン(2mL)を加えた後、メタノール(0.5mL)を加え溶解させた。2時間攪拌後、飽和重曹水を加え中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得た残渣を室温で減圧下乾燥することによりN-(2-アミノフェニル)-4-[3-(ピリジン-3-イル)メチルイミダゾリン-2-オノン-1-イル]メチルベンズアミド4.7mg(収率58%)を褐色油状物として得た。

mp. (amorphous).

1H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.20(4H, s), 4.37(2H, s), 4.39(2H, s), 4.87(2H, br. s), 6.60(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, dd, J=6.6, 7.3Hz), 7.16(1H, d, J=7.3Hz), 7.35-7.41(3H, m), 7.68(1H, d, J=8.1Hz), 7.90-8.00(2H, m), 8.50(2H, br. s), 9.63(1H, br. s).

#### 【0374】実施例146

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド0.5フマル酸塩(表-1:化合物番号82のフマル酸塩)の合成

実施例48で得られた化合物310mgをメタノール10mLに加え、加熱して溶解させた。フマル酸96mgをメタノールに溶解した溶液を加えた後、冷却した。析出した結晶をろ取し、メタノール5mLで再結晶し、目的物を200mg得た(収率56%)。

【0375】mp. 166-167°C.

1H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.28(2H, d, J=6.6Hz), 5.10(2H, s), 6.60(1H, t, J=8.0Hz), 6.63(1H, s), 6.78(1H, d, J=8.0Hz), 6.90-7.50(5H, m), 7.70-8.00(4H, m), 8.53(1H, d, J=3.6Hz), 8.60(1H, s), 9.63(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3332, 1715, 1665, 1505, 1283, 1136, 1044, 983, 760, 712.

元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+1/2C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>として

C H N

計算値 63.59, 5.10, 12.90

測定値 63.56, 5.22, 12.97

【0376】実施例146と同様の方法により、実施例147から149の化合物を合成した。以下に、化合物の融点(mp.)、1H NMR、IRの測定値を示す。

#### 【0377】実施例147

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド マレイン酸塩(表-1:化合物番号82のマレイン酸塩)

mp. 123-124°C.

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.28(2H, d, J=6.6Hz), 5.11(2H, s), 6.24(2H, s), 6.66(1H, t, J=8.0Hz), 6.83(1H, d, J=8.0Hz), 6.90-8.00(9H, m), 8.56(1H, d, J=3.6Hz), 8.62(1H, s), 9.69(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3298, 1719, 1546, 1365, 1313, 1250, 1194, 1149, 1044, 993, 862, 751.

元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+0.3H<sub>2</sub>Oとして  
C H N

計算値 60.31, 4.98, 11.25

測定値 60.52, 5.12, 11.03

【0378】実施例48  
N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド 塩酸塩(表-1: 化合物番号82の塩酸塩)  
mp. 140(dec.)℃.

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.31(2H, d, J=5.8Hz), 5.24(2H, s), 7.10-7.60(6H, m), 7.90-8.50(5H, m), 8.70-8.90(2H, m), 10.46(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2553, 1715, 1628, 1556, 1486, 1254, 1049, 778, 687.

【0379】実施例149

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)オキシアセチルアミノメチル]ベンズアミド  
0.7フマル酸(表-1: 化合物番号61のフマル酸塩)

実施例146と同様の方法により、実施例46の化合物より合成した。

mp. 154-155℃.

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.42(2H, d, J=5.9Hz), 4.69(2H, s), 6.60(1H, t, J=8.0Hz), 6.63(0.7H, s), 6.78(1H, d, J=8.0Hz), 6.90-7.50(6H, m), 7.93(2H, d, J=8.0Hz), 8.20-8.40(2H, m), 8.82(1H, br. s), 9.63(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3324, 1709, 1631, 1521, 1457, 1428, 1260, 1064, 806, 698.

元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+0.7C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+0.7H<sub>2</sub>Oとして

C H N

計算値 60.79, 5.19, 11.91

測定値 60.95, 5.20, 11.75

【0380】参考例1  
N-(3-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド

実施例48と同様の方法により合成した。

mp. 156℃.

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.27(2H, d, J=6.6Hz), 5.06(2H, s), 5.10(2H, s), 6.20-6.40(1H, m), 6.80-7.10(3H, m), 7.30-7.50(3H, m), 7.70-8.00(4H, m), 8.53(1H, d, J=3.6Hz), 8.59(1H, s), 9.88(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3327, 3218, 1708, 1639, 1536, 1279, 1147, 1050, 859, 788.

### 【0381】参考例2

N-(4-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド

実施例48と同様の方法により合成した。

mp. 204-205℃.

<sup>1</sup>H NMR (270MHz, DMSO-d6) δ ppm: 4.27(2H, d, J=6.6Hz), 4.91(2H, s), 5.10(2H, s), 6.52(2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.50(5H, m), 7.70-8.00(4H, m), 8.50-8.60(2H, m), 9.80(1H, s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3336, 3224, 1706, 1638, 1530, 1279, 1145, 1050, 1005, 827.

### 【0382】薬理試験例1

#### A2780細胞に対する分化誘導作用試験

アルカリフィオスファターゼ(ALP)活性の上昇は、ヒト大腸癌細胞の分化の指標として知られており、例えば酪酸ナトリウムがALP活性を上昇させることが知られている [Youngら; Cancer Res., 45, 2976 (1985)、Moritaら; Cancer Res., 42, 4540 (1982)]。そこでALP活性を指標に分化誘導作用の評価を行った。

【0383】(実験方法) 96穴プレートに15,000ケ/wellとなるように、A2780細胞を0.1mLずつまき、翌日培地にて段階希釈した被験薬の溶液を0.1mLずつ添加した。3日間培養後、プレート上の細胞をTBS緩衝液(20mMTris, 137mM NaCl, pH 7.6)で2回洗浄した。ついで、0.6mg/mLの濃度のp-ニトロフェニルfosfエイト(9.6%ジエタノールアミン、0.5mM MgCl<sub>2</sub>(pH 9.6))溶液を0.05mLずつ添加し、室温で30分インキュベートした。3規定水酸化ナトリウム水溶液0.05mLで反応を停止した後、405nmの吸光度を測定し、ALP活性の上昇を惹起する薬物の最小濃度(ALPmin)を求めた。(実験結果) 実験結果を、表-5[表31]に示した。

### 【0384】

#### 【表31】表-5:A2780細胞に対する分化誘導作用

供試化合物	ALPmin (μM)
実施例1の化合物	1
実施例2の化合物	3
実施例3の化合物	3
実施例4の化合物	1
実施例5の化合物	1
実施例6の化合物	1
実施例7の化合物	1
実施例8の化合物	1
実施例9の化合物	1

### 【0385】

#### 実施例10の化合物

3

実施例 1 1 の化合物	1	実施例 6 6 の化合物	3
実施例 1 3 の化合物	1	実施例 6 7 の化合物	3
実施例 1 5 の化合物	3	実施例 6 8 の化合物	3
実施例 1 6 の化合物	3	【0390】	
実施例 1 7 の化合物	3	実施例 7 0 の化合物	0.1
実施例 1 8 の化合物	3	実施例 7 1 の化合物	10
実施例 2 3 の化合物	1	実施例 7 2 の化合物	10
実施例 2 4 の化合物	1	実施例 7 3 の化合物	3
実施例 2 5 の化合物	3	実施例 7 4 の化合物	10
【0386】		実施例 7 6 の化合物	1
実施例 2 6 の化合物	1	実施例 7 7 の化合物	3
実施例 2 7 の化合物	10	実施例 7 9 の化合物	0.1
実施例 2 8 の化合物	10	実施例 8 0 の化合物	0.1
実施例 2 9 の化合物	10	実施例 8 1 の化合物	10
実施例 3 0 の化合物	0.1	【0391】	
実施例 3 1 の化合物	10	実施例 8 2 の化合物	1
実施例 3 2 の化合物	3	実施例 8 5 の化合物	3
実施例 3 3 の化合物	0.3	実施例 8 6 の化合物	0.3
実施例 3 4 の化合物	0.1	実施例 8 7 の化合物	0.1
実施例 3 5 の化合物	0.3	実施例 8 8 の化合物	0.1
【0387】		実施例 8 9 の化合物	0.3
実施例 3 6 の化合物	10	実施例 9 0 の化合物	3
実施例 3 7 の化合物	1	実施例 9 1 の化合物	0.1
実施例 3 8 の化合物	3	実施例 9 2 の化合物	3
実施例 3 9 の化合物	0.1	実施例 9 3 の化合物	3
実施例 4 0 の化合物	10	【0392】	
実施例 4 1 の化合物	0.3	実施例 9 4 の化合物	3
実施例 4 2 の化合物	10	実施例 9 5 の化合物	3
実施例 4 3 の化合物	3	実施例 9 6 の化合物	10
実施例 4 4 の化合物	0.01	実施例 9 7 の化合物	0.1
実施例 4 5 の化合物	0.003	実施例 9 8 の化合物	0.1
【0388】		実施例 9 9 の化合物	3
実施例 4 6 の化合物	0.1	実施例 1 0 0 の化合物	1
実施例 4 8 の化合物	0.1	実施例 1 0 1 の化合物	3
実施例 4 9 の化合物	1	実施例 1 0 2 の化合物	3
実施例 5 0 の化合物	1	実施例 1 0 3 の化合物	1
実施例 5 1 の化合物	1	【0393】	
実施例 5 2 の化合物	1	実施例 1 0 4 の化合物	1
実施例 5 3 の化合物	3	実施例 1 0 5 の化合物	1
実施例 5 4 の化合物	1	実施例 1 0 6 の化合物	1
実施例 5 5 の化合物	1	実施例 1 0 7 の化合物	1
実施例 5 6 の化合物	3	実施例 1 0 8 の化合物	3
【0389】		実施例 1 0 9 の化合物	1
実施例 5 7 の化合物	3	実施例 1 1 0 の化合物	3
実施例 5 8 の化合物	3	実施例 1 1 1 の化合物	3
実施例 5 9 の化合物	3	実施例 1 1 2 の化合物	0.1
実施例 6 0 の化合物	3	実施例 1 1 3 の化合物	0.3
実施例 6 3 の化合物	3	【0394】	
実施例 6 4 の化合物	3	実施例 1 1 4 の化合物	3
実施例 6 5 の化合物	3	実施例 1 1 5 の化合物	0.01

実施例 1 1 6 の化合物	0.01	実施例 1 3 9 の化合物	0.3
実施例 1 1 9 の化合物	3	実施例 1 4 0 の化合物	0.3
実施例 1 2 0 の化合物	0.3	実施例 1 4 1 の化合物	1
実施例 1 2 1 の化合物	3	実施例 1 4 2 の化合物	0.1
実施例 1 2 2 の化合物	0.03	実施例 1 4 3 の化合物	3
実施例 1 2 3 の化合物	3	実施例 1 4 5 の化合物	3
実施例 1 2 4 の化合物	3	比較例 1 の化合物	>100
実施例 1 2 5 の化合物	0.1	比較例 2 の化合物	>100
【0395】			
実施例 1 2 6 の化合物	3	【0397】薬理試験例 2	
実施例 1 2 7 の化合物	0.3	抗腫瘍試験	
実施例 1 2 8 の化合物	0.1	(実験方法) マウス骨髄性白血病細胞WEHI-3 ( $1 \sim 3 \times 10^6$ cells) をBalb/cマウス腹腔内に移植し、翌日から薬物の投与を開始した。これを1日目とし以後1~4日および7~11日に薬剤を1日1回経口投与した。移植後の生存日数を観察し、Control群の生存日数に対する薬物投与群の生存日数の比( $T/C$ %)を算出し、これを延命効果として評価した。	
実施例 1 2 9 の化合物	1	(実験結果) 実験結果を、表-6 [表32]に示した。	
実施例 1 3 0 の化合物	0.03	【0398】	
実施例 1 3 1 の化合物	0.3	【表32】	
実施例 1 3 2 の化合物	10		
実施例 1 3 3 の化合物	3		
実施例 1 3 4 の化合物	3		
実施例 1 3 5 の化合物	3		
【0396】			
実施例 1 3 6 の化合物	1		
実施例 1 3 7 の化合物	1		
実施例 1 3 8 の化合物	1		

表-6 : WEHI-3細胞に対する抗腫瘍作用

供試化合物	投与量 ( $\mu\text{mol}/\text{kg}$ )	$T/C$ (%)
実施例 4 5 の化合物	1 6	1 3 8
実施例 4 6 の化合物	3 2	1 4 1
実施例 4 8 の化合物	1 3 0	1 9 0
実施例 1 3 0 の化合物	1 3 0	1 8 9

#### 【0399】薬理試験例 3

##### 抗腫瘍作用試験

(実験方法) ヌードマウス皮下で継代された腫瘍細胞(HT-29, KB-3-1)をヌードマウスに移植し、体積が $20 \sim 100 \text{ mm}^3$ 程度になり、生着が確認されたところで薬剤の投与を開始した。これを1日目とし以後1~5日、8~12日、15~19日および22~26日に薬剤を経口投与した。腫瘍体積は、(腫瘍体積) =  $1/2 \times$  (長径)  $\times$  (短径)  $^2$ により求めた。

【0400】(実験結果) HT-29に対する実施例48の化合物(投与量 $6.6 \mu\text{mol}/\text{kg}$ )の実験結果を、[図1]に示した。

【0401】KB-3-1に対する実施例48の化合物(投与量 $6.6 \mu\text{mol}/\text{kg}$ )の実験結果を、[図2]に示した。

##### 【0402】計算実施例

(高活性化合物による重ね合わせモデルの構築) 高い分化誘導活性を示す化合物である実施例45、実施例46および実施例48の化合物を用い、活性発現に必要な原子団の空間配置に関する情報を抽出するため3次元構造の重ね合わせを行った。

【0403】この目的のためには、市販されている計算パッケージ [CATALYST(MSI社)、Cerius2/QSAR+(MSI社)、SYBYL/DISCO (Tripos社)など] のいずれを用いても同様な解析を行うことが可能であるが、今回の重ね合わせ構造の作成および解析には、SYBYL/DISCO (Tripos社)を用いた。

【0404】実施例48の化合物について、SYBYLのスケッチ機能を用いて3次元構造を発生し、Gasteiger-Hückel法により各原子上に点電荷を付与した後、Tripos力場を用いて構造最適化を行った。次に、薬物一生体間相互作用に重要と考えられる疎水性相互作用部位(芳香環、脂肪族側鎖)および水素結合部位(カルボニル酸素、ヒドロキシル基、アミノ基など)などの相互作用が想定される部位を特定するためにダミー原子を相互作用が可能な部位に置いた。

【0405】この時、疎水性相互作用、水素結合および静電相互作用部位などの相互作用の種類を区別するために、相互作用の分類を行い各々異なるダミー原子タイプを設定した。さらに、回転可能結合について回転させたコンフォーマーを発生させ、想定される相互作用部位に配置したダミー原子間の距離が変化するものを、新規な

コンフォメーションとして、コンフォメーションファイルに保存した。実施例4 5および実施例4 6の化合物についても同様に3次元構造の作成およびコンフォメーションの発生を行った。

【0406】実施例4 8の化合物を錫型分子として、そのそれぞれのコンフォメーションに対して実施例4 5および実施例4 6の化合物のすべてのコンフォメーションについて同じ種類の相互作用を示すダミー原子が重なるように重ね合わせ構造を作成した。

【0407】得られた重ね合わせ構造について、重ね合わせに用いられたダミー原子の個数（共通な相互作用の数）、立体的な重なり具合（重なり体積）および活性値を用いた3次元QSARの解析結果などをもとに、最適な重ね合わせ構造を選択した。

【0408】今回得られた重ね合わせ構造では、式(1)3)の化合物のB環の重心(W1)、A環の重心(W2)および水素結合受容体(カルボニル酸素など)(W3)において、W1～W2=8.34Å、W1～W3=3.80Å、W2～W3=5.55Åの配置をとることが示された。

【0409】(計算例1：実施例130の化合物) 実施例130の化合物の相互作用想定部位およびベンズアミド構造の構成原子から適当な7個の原子を選択し、上記の重ね合わせに用いた実施例4 5、実施例4 6および実施例4 8の化合物を標的構造として、実施例130の化合物に拘束ポテンシャルを与えて構造最適化を行った。次に、拘束ポテンシャルを解除して構造最適化を行い、実施例130の化合物の活性コンフォメーションを得た。この活性コンフォメーションに対し、ベンズアミドのベンゼン環の重心(W1)およびピリジン環の重心(W2)およびカルボニル酸素(W3)を定義し、空間配置のパラメータの抽出を行った。

【0410】また、回転可能な結合についてすべてのコンフォメーションを発生し各コンフォメーションでのエネルギーを計算し、最安定構造を求めた。最安定構造でのエネルギーを計算し、活性コンフォメーションとのエネルギー差を求めた。その結果、今回得られた構造では、W1～W2=8.43Å、W1～W3=3.82Å、W2～W3=5.88Å(最安定構造とのエネルギー差：2.86kcal/mol)の配置をとることが示された。

【0411】また、前記の重ね合わせ構造モデルの構築で得られたダミー原子を標的構造として、解析操作を行うことによって同一の結果が得られた。(計算結果)

計算結果を表-7 [表33]に示した。表-7：空間

#### 配置のパラメータの計算結果

##### 【0412】

##### 【表33】

化合物	W1-W2 (Å)	W1-W3 (Å)	W2-W3 (Å)
実施例39の化合物	8.20	3.95	5.49
実施例45の化合物	8.54	3.85	5.55
実施例46の化合物	7.42	3.97	5.93
実施例47の化合物	8.52	3.88	5.96
実施例48の化合物	8.43	3.94	5.51
実施例79の化合物	7.09	5.20	5.48
実施例80の化合物	8.59	4.37	5.51
実施例81の化合物	6.80	3.80	3.63
実施例88の化合物	8.67	3.50	6.22
実施例124の化合物	8.29	3.75	6.42
実施例128の化合物	8.64	3.76	5.90
実施例130の化合物	8.43	3.82	5.88
実施例131の化合物	8.59	4.88	5.47
実施例136の化合物	7.59	3.94	7.27
実施例141の化合物	7.58	3.94	7.27
実施例138の化合物	9.07	3.94	7.47
実施例139の化合物	7.64	3.94	7.29
実施例140の化合物	9.11	3.94	7.50
実施例141の化合物	7.60	3.94	7.28
実施例142の化合物	9.02	3.94	7.44
実施例143の化合物	7.62	3.94	7.29
実施例145の化合物	8.48	4.40	5.69

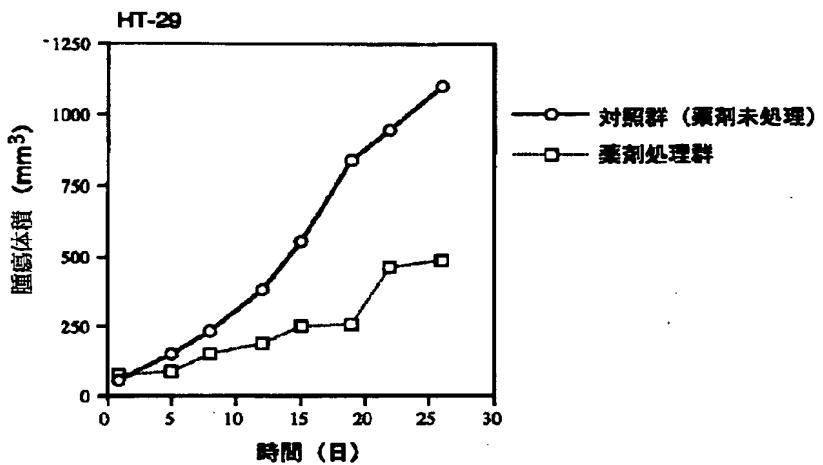
【発明の効果】本発明の新規ベンズアミド誘導体および新規アリニド誘導体は分化誘導作用を有し、悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚病、寄生虫感染症の治療・改善薬などの医薬品として有用である。特に制癌剤として効果が高く、造血器腫瘍、固形癌に有効である。

#### 【図面の簡単な説明】

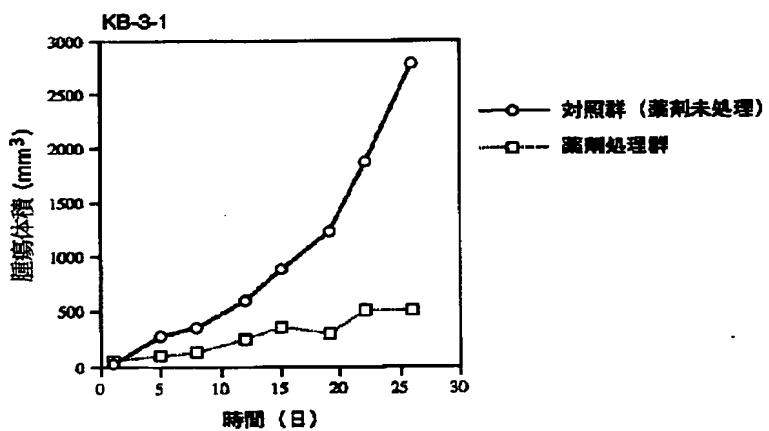
【図1】腫瘍細胞(HT-29)に対して実施例4 8の化合物投与時の腫瘍体積の変化を示す図である。

【図2】腫瘍細胞(KB-3-1)に対して実施例4 8の化合物投与時の腫瘍体積の変化を示す図である。

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I
A 6 1 K 31/38	A D S	A 6 1 K 31/38
31/415		31/415
31/42	A B A	31/42
31/425		31/425
31/44	A D A	31/44
31/445	A E A	31/445
31/495	A D V	31/495
31/505		31/505
C 0 7 C 255/31		C 0 7 C 255/31
271/18		271/18
271/40		271/40

275/24		275/24	
275/28		275/28	
323/52		323/52	
323/62		323/62	
327/48		327/48	
335/16		335/16	
C 0 7 D	207/34	C 0 7 D	207/34
209/42		209/42	
211/24		211/24	
213/30		213/30	
213/40		213/40	
213/56		213/56	
213/65		213/65	
213/70		213/70	
213/74		213/74	
213/75		213/75	
213/81		213/81	
213/82		213/82	
233/34		233/34	
233/42		233/42	
233/64	1 0 3	233/64	1 0 3
239/28		239/28	
241/14		241/14	
261/08		261/08	
261/10		261/10	
263/48		263/48	
275/02		275/02	
277/24		277/24	
277/40		277/40	
295/08		295/08	A
307/12		307/12	
307/68		307/68	
307/84		307/84	
333/16		333/16	
333/38		333/38	
333/62		333/62	
401/06	2 3 3	401/06	2 3 3
	2 3 9		2 3 9
401/12	2 0 7	401/12	2 0 7
	2 3 3		2 3 3
405/12	2 1 3	405/12	2 1 3
409/12	2 1 3	409/12	2 1 3
413/12	2 1 3	413/12	2 1 3
453/02		453/02	
491/048		491/048	
495/04	1 0 5	495/04	1 0 5 A
521/00		521/00	
		275/02	

(72) 発明者 中西 理  
千葉県茂原市東郷1900番地1 三井東圧化  
学株式会社内

(72) 発明者 齋藤 明子  
千葉県茂原市東郷1900番地1 三井東圧化  
学株式会社内

(72) 発明者 山下 俊  
千葉県茂原市東郷1900番地1 三井東圧化  
学株式会社内

(72) 発明者 白石 巍悟  
神奈川県横浜市戸塚区平戸3-42-7 東  
戸塚寮

(72) 発明者 田中 英司  
千葉県茂原市東郷1144番地 三井東圧化学  
株式会社内